FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par M. HENRI LABBÉ

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Né à Montmorency le 21 août 1874.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE LAENNEC

LE MÉTABOLISME

D'UN CHIEN PARTIELLEMENT DÉPANCRÉATÉ

Président : M. LANDOUZY, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. N...
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilb. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	RECLUS. SEGOND. QUÉNU. Pierre DELBET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM. BALTHAZARD	MM. DESGREZ	MM. LECÈNE	MM. OMBRÉDANNE
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GRÉGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA (And.)	GUÉNIOT	LOEPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
CARNOT	JOUSSET (A.)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBECOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A

MONSIEUR LE DOYEN LANDOUZY

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE MÉDICALE LAENNEC

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Témoignage d'affection profonde et dévouée.

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR DASTRE

MEMBRE DE L'INSTITUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Hommage respectueux.

A MON MAITRE ET AMI

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESGREZ

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

A MON FRÈRE

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL LABBÉ

MÉDECIN DE LA CHARITÉ

AVANT-PROPOS

Un demi-siècle s'est écoulé depuis les travaux de Claude Bernard sur la glycosurie et les théories de Bouchardat sur le diabète; la conception toute française du diabète d'origine pancréatique de Lancereaux est déjà trentenaire, et plus de vingt ans ont passé sur les recherches consacrées par Minkowski à la dépancréatation expérimentale, sans que le sujet ait cessé d'intéresser biologistes et médecins.

Un fait remarquable et constant a lieu lorsqu'on supprime le pancréas d'un animal dans des conditions qui permettent la survie. Le mécanisme de la nutrition est modifié. Il y a formation et apparition de sucre dans l'urine. Il se produit un diabète expérimental d'origine pancréatique. Par certains côtés, ce diabète revêt les allures et les caractères d'un diabète grave humain. De là à apparenter étroitement le diabète expérimental et les formes cliniques graves du diabète, il n'y avait qu'un pas. Ce pas fut bientôt franchi. Les cliniciens, avides de chercher et de trouver, dans la physiologie comparée, une connaissance plus intime des causes profondes et de l'évolution d'une maladie contre laquelle ils sentaient la thérapeutique mal armée, adoptèrent volontiers cette comparaison séduisante du diabète grave de la clinique humaine avec le diabète conditionné chez l'animal par une lésion expérimentale du pancréas.

Sans doute, les points de comparaison ne manquent pas. C'est d'abord l'extrême gravité de l'affection et le pronostic

fatal à plus ou moins longue échéance. C'est la quantité souvent considérable de sucre émise quotidiennement, qui peut s'élever jusqu'à 10 et 15 grammes par kilogramme corporel est surtout, l'irréductibilité d'une grande partie de ce sucre sous l'influence du régime. C'est, enfin, l'amaigrissement, l'état de dénutrition et la cachexie extrêmes auxquels arrivent ceux qui sont en proie au diabète maigre, aussi bien que l'animal dont on a supprimé le pancréas. Ce sont encore bien des points de détail en lesquels s'accuse la ressemblance entre diabète grave clinique et diabète expérimental chez le chien.

* * *

Si la pathologie expérimentale et la physiologie disposent de ce moyen de progrès scientifique : l'expérimentation provoquée, la clinique possède et utilise un instrument non moins précieux : la vérification par l'autopsie.

On accorde avec raison une importance considérable à la preuve anatomique. Il fut une époque où l'on ne voyait que le substratum anatomique, et où l'on niait tout symptôme, toute association de ces symptômes en syndromes s'ils n'étaient pas vérifiés et authentiqués par les lésions cellulaire et tissulaire visibles. Cette période d'exclusivisme est passée; il en est seulement resté la notion féconde que toute modification habituelle et prolongée d'une fonction, toute altération fonctionnelle, s'accompagne d'altérations tissulaire et anatomique fines. La vérification par l'autopsie est particulièrement précieuse quand il s'agit de viscères aussi spécialisés que le foie et le pancréas; cette preuve anatomique ne paraît pas avoir imprimé, avec une constance et une netteté suffisantes, son cachet d'individualité au diabète grave humain, dénommé si volontiers « pancréatique », depuis les conceptions cliniques de Lancereaux[1], de son élève Lapierre[2], et surtout les expérimentations provo-

1. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1877 ; *Union médicale*, 1880 et 1890 ; *Bulletin Ac. Médec.* 1888.
2. *Thèse*, Paris, 1879.

quées de Mering[1], de Minkowski, de Lépine[2], de Thiroloix[3], de Hédon[4], et de bien d'autres encore.

Bien des diabétiques dits « maigres » ont été rencontrés, à l'autopsie desquels il a été impossible de constater les moindres altérations, même microscopiques, du pancréas ; d'autre part, on peut « noter très fréquemment l'existence de sclérose du pancréas à l'autopsie de diabétiques vulgaires[5] ».

A l'appui de ces constatations, nous ne saurions omettre de citer, parce qu'étudiés avec toutes les garanties désirables, les deux cas de diabète maigre suivis dans ces dernières années par M. Labbé, l'un en collaboration avec G. Vitry[6], et l'autre avec Laignel-Lavastine et Vitry[7]. Ces deux cas remarquables de diabète maigre à évolution rapide ont été suivis jusques et y compris la preuve d'autopsie. Dans l'un, le pancréas était pour ainsi dire, entièrement détruit, et toute sécrétion, comme toute activité fonctionnelle, étaient mortes chez lui. Dans le deuxième cas, le pancréas était sain, présentant à peine quelques très légères atteintes de sclérose.

*
* *

Au reste, les anatomopathologistes sont loin d'être d'accord sur la nature des lésions du pancréas qui conditionnent le diabète. Si les uns ont vu des altérations macroscopiques de la glande, correspondant à des lésions microscopiques profondes : lithiase, atrophie fibreuse intense, stéatose, d'autres faits ont été publiés dans lesquels les lésions très discrètes étaient diffusées dans toute la glande, ou, au contraire, localisées. Certains auteurs font dépendre le diabète « pancréatique » d'altérations diffuses, mais la majorité accorde une importance particulière, soit aux lésions des acini, soit à celle des îlots de Langerhans.

1. *Centb. Klin. Med.*, 1889, 8 juin, p. 394 ; *Arch. f. exp. Path.*, 1900, **26**, p. 371.
2. *Le diabète sucré*, 1910.
3. *Thèse*, Paris, 1892.
4. *Trav. lab. phys. Montpellier*, 1898.
5. Lépine : *loc. cit.*, p. 49.
6. *Soc. méd. Hôp.*, 1909, p. 851.
7. *Arch. mal. app. digest.*, novembre 1910, p. 653.

Curtis et Gellé[1], après Laguesse[2], se préoccupent moins de la topographie des lésions que du trouble de la transformation normale des acini en îlots Langerhansiens.

On ne saurait oublier, enfin, que Salomon et Halbron[3], au cours d'infections pancréatiques tuberculeuses provoquées, ont vu des lésions si marquées et de topographie si variable que, si elles s'étaient accompagnées de glycosurie, on leur en eût rapporté la cause.

Salomon et Halbron, après Carnot et Amet, insistent donc sur le fait qu'on peut trouver des lésions très étendues du pancréas, sans diabète. Il en résulterait que, chez un diabétique à lésion marquée du pancréas, en l'état actuel des faits, on ne saurait voir nécessairement une relation pathogénique entre le syndrome fonctionnel et les lésions [4].

Il est souvent difficile, dans des intoxications profondes ou dans des infections ayant touché plusieurs viscères, de savoir auquel de ces derniers (foie, pancréas, autres glandes à sécrétion interne), on doit rapporter le diabète. Cependant, parmi ces infections, certaines paraissent plus spécialement diabétigènes. C'est ainsi que le rôle de la tuberculose, admis par le professeur Landouzy dans quelques cas de diabète, a pu être, dans ces dernières années, confirmé par de nombreux auteurs.

*
* *

La preuve anatomique doit-elle cependant tout dominer dans cette question du rapport des altérations du pancréas et du diabète? Ce n'est pas l'opinion de Minkowski, pour lequel tout diabète est pancréatique, et d'après qui, si le pancréas ne paraît pas matériellement lésé dans tout diabète, on peut supposer qu'il présente au moins quelque trouble fonctionnel. D'après

1. *Bull. Soc. Anat.*, mai 1910.
2. *Presse méd.*, 18 juin 1910.
3. XI[e] Congrès français de médecine; *C. R.*, p. 188; Ass. fr. at. Sc., Reims, 1907; *Revue méd.*, n° 6, 10 juin 1910; *Id.*, n° 12, 10 décembre 1910; *J. phys. et path.*, n° 1, janvier 1911.
4. Confer. Lefas : *Arch. g. Méd.*, septembre 1900; *Bull. Soc. Anat.*, 1903; A. Gilbert et P.-E. Weil : *Arch. méd. exp.*, 1902, p. 789, etc.

Mering et Minkowski, le diabète ne peut-il pas être considéré comme le résultat du défaut « d'une fonction spécifique du pancréas dans la nutrition générale, fonction jusqu'ici ignorée »?

Ainsi se trouve actuellement élargie, élevée jusqu'à la notion du trouble humoral, la conception étiologique du diabète par lésion du pancréas. Il est légitime de distinguer un pancréas anatomique et un pancréas « physiologique ». Le pancréas physiologique est un ensemble fonctionnel. Comme unité dans cet ensemble, il est possible que se trouve une fonction spécifique du genre de celle que Mering et Minkowski supposent. En tout cas, multiples sont les fonctions du pancréas, multiples et variées peuvent être les manifestations du trouble de son état fonctionnel. Une des meilleures façons, à notre sens, d'aider à la recherche de cette lésion, c'est d'étudier avec soin, en utilisant toutes les ressources du laboratoire, l'ensemble des troubles fonctionnels visibles ou mesurables, qu'apporte chez un animal, sinon l'ablation complète, du moins une soustraction quasi totale du pancréas, qui permet une longue survie.

Semblable étude expérimentale, dont l'Ecole allemande contemporaine nous offre des exemples, nous a paru utile à reprendre à plus d'un titre. Il nous a paru indispensable de lui donner un caractère de précision aussi grand que possible. Chemin faisant, cette étude (volontiers dirions-nous ce procès-verbal) nous a permis d'envisager, dans ses rapports avec la lésion du pancréas et la glycosurie, diverses questions que la clinique discute passionnément à l'heure actuelle et réunit sous le chapitre de l'acidose, ses rapports avec la nutrition générale et le diabète. La similitude des faits qu'il nous a été donné d'observer dans une expérience longuement poursuivie, est si étroite avec ce qu'on voit dans le diabète grave que la clinique pourra, nous l'espérons, tirer quelque profit de ce que nous avons vu, et des troubles d'élimination que nous avons parfois réussi à mesurer. Si les lésions sont comparables chez l'homme et l'animal, les processus de défense que tous deux mettent en scène contre l'intoxication et spécialement l'intoxication acide sont bien plus similaires encore. Nous avons tout particulièrement étudié les moyens de défense

de l'organisme dépancréaté chez un animal que nous avons réussi à suivre longtemps.

Dans cette monographie, les chiffres sont de toute importance et les conclusions n'ont, à dessein, qu'une portée limitée à notre expérimentation. Par ses enseignements, cette histoire, quotidiennement chiffrée, d'un chien atteint de diabète pancréatique expérimental à évolution lente rendra quelque service à la clinique humaine, et à la connaissance d'une affection dont l'étiologie reste souvent ignorée.

LE MÉTABOLISME

D'UN CHIEN PARTIELLEMENT DÉPANCRÉATÉ

CHAPITRE PREMIER

LA DÉPANCRÉATATION

I. — *Dépancréatation complète.*

En 1856, Claude Bernard et Schiff [1] avaient apprécié l'intérêt que peut présenter la lésion provoquée du pancréas ou son ablation en vue des recherches de physiologie expérimentale et de l'étude des fonctions de cette glande. L'extirpation complète du pancréas chez le chien, avec survie, ne fut réalisée qu'en 1889 par Mering et Minkowski [2]. En 1893, Minkowski publiait ses études sur la dépancréatation d'une façon détaillée [3]. Lépine [4], Hédon [5], Gley [6], Thiroloix, Harley, Capparelli, Rémond [7] s'occupaient simultanément de la question et réalisaient les lésions expérimentales du pancréas par des voies différentes. Nous n'avons point à faire l'historique et la critique de l'extirpation totale du pancréas. Certains auteurs, notamment Thiroloix [8],

1. Cl. Bernard et Schiff : *Mémoires sur le pancréas*, 1885, et *Leçons de physiologie expérim.*, 1856.
2. *Centralblatt f. klin. Mediz.*, 1889, p. 393; *Exp. Arch.*, 26, 371, 1889.
3. *Unters. u. diab. mellit*, Leipsig, 1893.
4. Voir l'historique de la question par cet auteur dans : *Le diabète sucré*, Paris. F. Alcan, 1909.
5. *Arch. Médec. expérim.*, 1891, n° 1.
6. *C. R. Ac. Sc.*, 6 avril 1891 ; *C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1891.
7. *Gaz. Hôpit.*, 1890, n° 84.
8. *Le diabète pancréatique*, Paris, 1892.

considèrent que l'extirpation n'est jamais totale dans le sens strict du mot. D'après cet auteur, on peut voir, en effet, chez tous les animaux ayant présenté les symptômes du diabète maigre, contre l'intestin des lobules parfaitement nets sur des coupes du duodénum.

Schulz et Zulzer, dans une publication récente [1], ont écrit que, d'après Pflüger, l'extirpation totale du pancréas est toujours suivie de diabète : c'est la conclusion à laquelle arrivait Minkowski en 1893. Lorsque l'extirpation n'est pas suivie de glycosurie, c'est qu'elle a été incomplète. Pour Pflüger, seule l'opération de Witzel est susceptible d'amener à une extirpation totale, mais elle ne saurait être pratiquée que par un chirurgien de profession. Sans doute, d'après cet auteur, l'examen des coupes pratiquées *post mortem*, permet d'établir la réalité de l'extirpation totale, mais le signe certain est l'apparition d'un diabète typique. Schulz et Zulzer relatent les circonstances de vingt-huit extirpations totales pratiquées par l'opération de Witzel, et faites suivant toutes les règles de l'asepsie et de la chirurgie modernes. Sept cas ont été suivis d'infection. La dissection des autres a établi la preuve de la résection totale du pancréas. Cette ablation a été suivie de l'apparition du diabète typique. Deux seulement de ces chiens vécurent dix-huit et quatorze jours. Ce n'est guère une plus longue survie que celle des opérations faites suivant la technique de Minkowski, qui, en 1893 [2], sur une moyenne de soixante-trois chiens opérés, n'en vit pas plus de dix-sept résister plus de huit jours.

L'extirpation totale, si elle paraît maintenant une opération réalisable anatomiquement et chirurgicalement, n'est pas encore, par la brève durée de la survie qu'elle procure, une opération qui se prête aux recherches physiologiques et biochimiques de longue durée, notamment aux recherches sur la nutrition et les échanges après ablation du pancréas.

II. — *Dépancréatation incomplète.*

Plus intéressantes pour l'expérimentation, sont, jusqu'à présent, la résection ou la destruction incomplète du pancréas. Cette

1. *Centralblatt f. physiol.*, **19**, n° 1, 1905.
2. *Loc. cit.*, p. 42.

résection ou cette destruction pancréatiques peuvent s'étendre jusq'aux 5/6 et même aux 9/12 de la glande.

En l'état actuel des faits, on doit admettre que cet enlèvement incomplet de la glande produit *un diabète chronique* (généralement plus léger que le diabète aigu de la résection totale, et quelquefois intermittent ou pouvant disparaître avant la mort.) La réussite de l'opération est essentiellement subordonnée à la non-mortification du duodénum. Elle peut se pratiquer suivant la technique de Hedon en trois temps. C'est le mode opératoire qu'avait adopté Minkowski [1] en 1893, après avoir primitivement employé une opération en deux temps. C'est aussi l'opération de Hédon que Lépine [2], dans son livre sur le diabète sucré, a reproduit en détail.

L'enlèvement incomplet du pancréas provoque généralement un diabète plus léger que la destruction complète. Sandmeyer [3] a publié deux cas de résection incomplète de la glande pancréatique. Dans le premier cas, il y avait eu conservation de 1/9 du pancréas. Un diabète léger apparut consécutivement, il devint plus intense au bout de trois mois et amena la mort au bout de cinq mois. Dans le deuxième cas, on conserva un plus gros fragment du pancréas. Il y eut une survie de vingt mois avec légère glycosurie, qui avait augmenté au bout d'un an.

Quant aux atrophies pancréatiques obtenues par injections de substances caustiques ou destructrices, même lorsqu'elles sont extrêmes, elles peuvent, d'après Lépine, ne pas produire de diabète.

Thiroloix [4] a étudié les effets physiologiques de la suppression lente du pancréas. Carnot [5] a obtenu la sclérose d'une portion du pancréas par culture microbienne injectée dans le canal de Wirsung (bacilles de Koch). Il a observé l'altération fonctionnelle et la production de glycosurie.

Pour cette sclérose incomplète de l'organe, Thiroloix utilise, soit un mélange inerte de poudre de charbon, suie, et huile d'olive, soit du bitume de Judée dans de l'essence de térébenthine. Gley, qui a fait des recherches dans le même sens, se servait de

1. *Loc. cit.*, p. 6; et *Centralbl. f. klin. Med.*, 1890, n° 5.
2. *Le diabète sucré*, p. 367.
3. *Zeit. für Biol.*, **31**, p. 12, 1895.
4. *Arch. physiol.*, octobre 1892.
5. *Thèse*, Paris, 1898.

graisse colorée et de gélatine, alors que Hédon employait la paraffine fondue.

Quoi qu'il en soit, la résection sanglante de la plus grande portion du pancréas, pratiquée avec habileté et en s'entourant des conditions d'asepsie indispensables, est susceptible de fournir des sujets d'expérience chez lesquels la lésion fonctionnelle du pancréas est évidente. Ces animaux présentent, en outre, une glycosurie importante, apparaissant dès les premiers jours de l'opération, susceptible d'alternances d'augmentation ou de diminution, suivant ce qu'ont vu certains auteurs. Ce sont là de bonnes conditions d'expérimentation physiologique et chimique, car la survie des animaux a été indiquée généralement comme assez longue pour permettre une observation suivie.

Un chien, partiellement dépancréaté d'après la technique de Thiroloix[1] et opéré par cet auteur lui-même, réalisait donc, au mieux, l'animal que nous désirions pour étudier, au cours d'une lésion pancréatique expérimentale massive, les échanges azotés en général, et plus particulièrement les rapports entre l'activité fonctionnelle du pancréas, la défense de l'organisme contre l'intoxication acide, et les échanges ammoniacaux.

Nous devons cependant signaler qu'il paraît malaisé, dans l'opération la mieux conduite, de ne pas léser, ne fût-ce que par contre-coup et par contiguïté, le foie lui-même et surtout les voies biliaires. Minkowski, en 1893, avait déjà signalé cette difficulté extrême d'enlever le pancréas sans malmener quelque peu le canal cholédoque, à cause de la difficulté de l'isoler du tissu du pancréas. C'est pourquoi il avait noté que, dans un grand nombre de cas, les animaux, après l'opération, sont et restent ictériques pendant quelques jours.

D'autre part, Lépine, décrivant les lésions constantes révélées à l'autopsie des chiens dépancréatés morts après un diabète chronique prolongé, a vu, contrastant avec l'émaciation et l'altération générale des tissus, une conservation remarquable du foie, s'accompagnant d'une légère augmentation de la graisse et d'une diminution du glycogène. Cette intégrité, suivant Lépine, concorde avec une hyperactivité fonctionnelle du foie, dont cet auteur a observé toutes les apparences pendant la vie de l'animal,

1. Nous adressons ici nos remercîments à M. Thiroloix, pour l'aide précieuse qu'il a bien voulu nous porter.

et qu'il a constatée expérimentalement par une augmentation de température du viscère. Il a trouvé, en effet, une différence de un degré entre la veine sus-hépatique et le sang du ventricule droit.

Ce que nous pouvons donc observer au cours d'un diabète chronique conditionné par une dépancréatation partielle, ce n'est pas seulement la disparition ou l'altération fonctionnelle grave de la glande pancréatique, c'est également une perturbation des fonctions du foie qui, dans les cas types, se traduit par une hyperactivité fonctionnelle remarquable. Cette hyperactivité de « suppléance » permet vraisemblablement d'expliquer comment, au cours d'expériences minutieusement suivies comme la nôtre, on peut observer une persistance relative de fonctions et de processus que la physiologie normale paraît attribuer, à juste titre, au pancréas et à ses sécrétions.

CHAPITRE II

ORGANISATION GÉNÉRALE DES EXPÉRIENCES

I. — *Nature et étendue de la lésion expérimentale.*

Nous avons longuement suivi les échanges azotés en général, et spécialement les échanges ammoniacaux chez un chien partiellement dépancréaté par l'opération de Thiroloix. Par sa longue pratique de ces interventions, cet auteur est arrivé à supprimer une fraction variable du pancréas (allant du 1/4 au 1/7 de la glande), avec survie très prolongée de l'animal d'expérience.

Dans cette survie, il y a véritable convalescence, et rétablissement apparent de l'animal. L'alimentation régulière est de nouveau possible, et on peut, dans ces conditions, procéder à l'étude des échanges nutritifs dans le nouvel état du chien.

Pareille étude est, jusqu'à présent, impossible avec l'extirpation totale de la glande, qui ne donne qu'une survie de quelques jours, avec état immédiatement grave, s'accroissant sans rémission jusqu'à la mort.

Suivant Thiroloix, la proportion de glande enlevée influe beaucoup sur la nature des échanges consécutifs, tout au moins au point de vue du métabolisme des hydrates de carbone. C'est entre 1/4 et 1/5 du poids total de glande laissé fixé au duodénum que se placerait, d'après cet auteur[1], l'apparition ou la non-apparition d'un diabète chronique. Au-dessous de cette proportion de glande conservée, le diabète chronique serait constant.

Ajoutons enfin que, dans l'opération incomplète de Thiroloix, le canal de Wirsung est volontairement respecté. Il en résulte

1. Communication verbale.

que le suc pancréatique sécrété par le fragment de glande laissé dans l'abdomen du chien continue à s'écouler dans le duodénum. Quelle que soit la proportion minime de suc actif ainsi déversé, on peut, avec vraisemblance, lui attribuer les suites heureuses de l'opération, et la possibilité du retour à des équilibres nutritifs provisoires.

II. — *Choix du sujet. Opération. Étendue de la dépancréatation. Observation.*

Le chien dont nous avons longuement suivi les échanges était du poids de 7 kilogrammes environ. Il paraissait bien portant avant l'opération.

Le 24 mars 1911 : Opération effectuée par Thiroloix. On enlève à l'animal les 6/7 environ du pancréas[1]. Le dernier 1/7, resté attaché au duodénum, comprend la portion d'abouchement du canal de Wirsung dont le trajet est respecté sur toute son étendue, avec son abouchement duodénal.

L'opération est faite avec les soins d'asepsie indispensables. Les suites sont bonnes; il n'y a pas de péritonite.

Le 27 mars, on constate que les urines émises par l'animal réduisent la liqueur de Fehling. Il en est de même les trois jours suivants.

Dès le 1er avril, l'animal convalescent est transporté dans la cage spéciale dont nous parlons ci-dessous.

Le 4 avril, l'animal est mis à l'alimentation exclusive à la viande maigre, qu'il continue à prendre sans modification jusqu'à ce qu'on le sacrifie pour procéder à l'autopsie.

Les urines de ce jour réduisent fortement la liqueur de Fehling. Elles présentent une réaction de Gehrardt positive, mais légère. Enfin l'acétonurie n'est guère plus accentuée qu'à l'état normal, car les réactions de Lieben et de Legal sont des plus minimes.

A partir du 9 avril, jusqu'au 22 juin, jour de sa mort provoquée, les échanges sont étudiés, sauf une interruption de quelques jours au mois d'avril.

1. Confer. Procès-verbal de l'autopsie, p. 19 et suivantes.

III. — *Conditions techniques d'expérimentation.*

Pour étudier, avec les garanties indispensables à la validité des résultats, les échanges azotés et spécialement les échanges ammoniacaux chez un chien, il est indispensable, comme nous l'avons antérieurement montré[1], d'avoir une cage permettant de réaliser des conditions de propreté et d'asepsie tout à fait minutieuses. Cette cage doit également permettre de recueillir, sans aucune perte ni souillure par les matières fécales, les urines au fur et à mesure de leur émission. Nos cages, construites sur les conseils du professeur Dastre, entièrement démontables et en lave émaillée[2], répondent au mieux à toutes ces exigences. Notre longue pratique des recherches sur l'ammoniaque urinaire nous permet de dire qu'on ne saurait tenir, a priori, aucun compte d'expériences visant à étudier le métabolisme de l'ammoniaque et des acides aminés chez le chien, qui ne comportent pas le recueillement intégral des urines dans ces conditions de propreté. Cette première condition est nécessaire, elle n'est pas suffisante : Il est également indispensable de recueillir les urines au fur et à mesure de leur émission, en les faisant tomber dans des bocaux aseptiques, chaque jour changés, rincés au savon noir, à l'acide chlorhydrique et à l'eau chaude, et contenant au moins 25 à 30 centimètres cubes de xylène. Le xylène s'émulsionne ainsi avec l'urine; l'excès d'hydrocarbure, se rassemblant à la partie supérieure, forme une couche protectrice contre les ferments de l'air. Avec ces dispositions on empêche, tout au moins pour un laps de vingt-quatre heures[3], toute transformation, même minime, des composés azotés en azote ammoniacal. On est certain, ainsi, de ne doser que l'ammoniaque préformée. Vu la proportion relativement faible de l'azote ammoniacal éliminé par vingt-quatre heures, dans les diverses formes chimiques de l'azote dont la réunion compose l'azote total, une perturbation, même minime, des conditions que nous venons d'énumérer est

1. Henri Labbé : Métabolisme des composés ammoniacaux. *Thèse*, Paris, 1909.
2. Voir description complète de ces cages et de leur entretien : H. Labbé, *loc. citat.*, p. 39 et suivantes.
3. Confer. : *Thèse*, Paris, p. 43. Les urines, recueillies avec toutes les précautions de propreté et d'antisepsie ci-dessus décrites, ont gardé sensiblement la même teneur en ammoniaque dans un laps de vingt-quatre heures à huit jours.

susceptible de modifier la composition chimique de l'urine et d'enlever leur valeur aux chiffres obtenus.

Rares nous paraissent malheureusement être les expériences sur le métabolisme ammoniacal des animaux où ces conditions de propreté ont été rigoureusement observées.

IV. — *Témoins.*

Dans ces recherches sur le métabolisme d'un chien après dépancréatation partielle, il nous a paru indispensable d'opérer en même temps sur des témoins normaux. Ces témoins étaient placés dans des cages identiques, à côté de la cage de l'animal dépancréaté. Ils étaient soumis à une alimentation qualitativement et quantitativement identique.

Les animaux témoins ont été choisis du même poids que l'animal d'expérience (entre 6 et 7 kilogrammes), de sorte que l'influence du coefficient corporel (surface, etc.) et celle de la désassimilation cellulaire normale étaient tout à fait comparables chez nos divers sujets. Pour donner une base plus sûre encore aux divergences que les chiffres fournis par l'étude du métabolisme de l'animal partiellement dépancréaté peuvent présenter avec les chiffres normaux de l'animal en bonne santé, nous avons joint, à nos tableaux, les moyennes très générales d'élimination obtenues dans nos expériences antérieures[1]. Ces moyennes, chez des animaux sains, ont été établies, avec les mêmes précautions, dans les mêmes cages, dans le même lieu, avec des alimentations généralement identiques sous le rapport de la qualité et de la quantité, qu'ont été obtenues les moyennes fournies par l'étude du métabolisme de notre chien dépancréaté et de ses témoins.

V. — *Prélèvements analytiques.*

Malgré toutes les précautions d'asepsie que nous venons de rappeler, et malgré les garanties de conservation des urines que nous apportaient nos vérifications analytiques antérieures, nous

1. *Thèse*, Paris, 1909; et *Rev. Médec.*, janvier-février 1911.

nous sommes fait une règle, mon collaborateur le Dr Violle, pour la partie dont il a bien voulu se charger, comme moi-même, d'opérer sur une urine tous les prélèvements nécessaires et de mettre en train les analyses le jour même qui suivait l'émission. On ne trouvera donc pas, dans les données analytiques sur lesquelles nous appuyons nos moyennes et nos conclusions, un seul chiffre, d'ammoniaque notamment, qui ait été déterminé sur une urine dont le *total* ait plus de vingt-quatre heures d'existence.

CHAPITRE III

TECHNIQUES

I. — *Azote total.*

L'azote total a été déterminé par la méthode de Kjeldahl : attaque de 2 centimètres cubes d'urine par 10 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré en présence de mercure ; distillation dans l'appareil d'Aubin ; titrage de l'ammoniaque distillée et recueillie dans un volume déterminé d'acide sulfurique décinormal, en présence de phtaléine comme indicateur. Pour les urines de chien au régime carné, il est avantageux de ne jamais opérer sur plus de 2 centimètres cubes d'urine, à cause de la concentration élevée en substances azotées.

II. — *Azote uréique.*

La méthode suivie est la méthode de Mörner légèrement modifiée en quelques détails. Cette méthode nous a donné les meilleurs résultats sur des centaines de déterminations. Elle n'exige aucun appareil et est d'une application relativement aisée. Mais on a reproché avec raison au procédé de Mörner de doser, outre l'urée, une petite quantité d'autres produits azotés, notamment l'acide hippurique. Aussi considérons-nous les chiffres d'urée obtenus ainsi comme des chiffres par excès.

Des dosages d'urée effectués sur les mêmes urines, en employant comparativement la précipitation alcoolo-éthero-barytique de Mörner, et le procédé simple et élégant de MM. Desgrez et Feuillié, ont fourni des chiffres un peu plus élevés pour

le réactif de Mörner. Le procédé de Desgrez, renouvelant un procédé primitivement indiqué par Bouchard, utilise l'action du réactif de Millon dédoublé (nitrate basique de mercure en solution aqueuse) sur l'urine. En opérant entre 30 et 35 degrés, cette action est limitée à la destruction de l'urée, avec mise en liberté de l'azote gazeux. Aucun autre composé azoté dans l'urine, sauf peut-être l'allantoïne, ne paraît être attaqué. Pour se placer dans les conditions de température voulue et faire commodément la mesure volumétrique, on peut se servir avec avantage du matériel construit sur les indications de Desgrez. Ce procédé nous a donné d'excellents résultats avec des urines humaines. Mais la composition des urines de chien étant très différente, nous avons préféré, pour l'établissement de nos moyennes, utiliser les chiffres donnés par le procédé de Mörner, nous réservant après contrôle de publier les seconds ultérieurement.

III. — *Ammoniaque et Azote ammoniacal.*

L'ammoniaque, dans nos expériences, a été dosée par divers procédés.

Nos recherches sur la valeur comparée des différents dosages de l'ammoniaque [1] nous ont amené à n'employer, pour les dosages en série prolongée, que le procédé dit de Schlœsing et celui de Folin, avec la correction de Berthelot et André. Bien d'autres procédés, plus compliqués, ont été proposés depuis lors, pour le dosage de l'ammoniaque dans les liquides et excreta physiologiques. Ils ont pour but d'éviter la décomposition de corps azotés instables, susceptibles de dégager de l'ammoniaque sous l'influence du réactif utilisé. Malheureusement, ces procédés compliqués, excellents à employer pour un dosage accidentel, ne sauraient convenir à des séries prolongées, et où l'ammoniaque figure comme l'un des éléments du total des déterminations. Aussi, malgré les imperfections légères du procédé de Folin, tel que nous le pratiquons, et la lenteur du procédé de Schlœsing, les avons-nous employés au cours de notre expérience de près de trois mois. D'autre part, nos recherches antérieures ont montré que ces deux procédés donnaient des résultats sensiblement identiques. Aussi les avons-nous em-

1. *Thèse*, Paris, 1909.

ployés successivement, dans les deux moitiés de l'expérience.

a) Ammoniaque (à la magnésie), ou : ammoniaque (à la chaux). Par cette expression, nous désignons l'ammoniaque des sels ammoniacaux.

b) Ammoniaque (des acides aminés). La réaction de Ronchèse, appliquée par Sörensen au dosage de l'ammoniaque dans les liquides physiologiques, n'est pas susceptible de fournir avec exactitude le chiffre d'ammoniaque réellement combinée dans l'urine à l'état de sel ammoniacal proprement dit. Comme ces auteurs l'ont reconnu, si l'urée, les acides urique, hippurique, la créatine, la créatinine ne sont pas décomposés par le formol, il n'en est pas de même des aminoacides. A la suite des recherches de Sörensen, de Malfatti, etc., on admet que l'azote des aminoacides vient, dans le procédé au formol, s'ajouter sous forme d'ammoniaque à l'ammoniaque urinaire préformée. On peut donc, en opérant successivement, sur la même urine, le dosage au formol, et le dosage à la magnésie (ou le dosage suivant Schlœsing), et en retranchant le deuxième résultat du premier, obtenir une mesure de l'azote aminé. Nos propres recherches montrent [1] que ce raisonnement est applicable aux urines de chien. C'est donc avec cette technique que nous avons procédé au dosage de l'azote aminé dans le cours de notre expérience.

Comme le titrage de l'ammoniaque urinaire au formol a fait l'objet de nombreuses publications et d'assez vives controverses, nous croyons utile d'indiquer succinctement la manière dont nous opérons ce dosage :

Dix centimètres cubes d'urine sont étendus à 50 centimètres cubes par l'eau distillée. On neutralise exactement, par la soude décinormale en présence de phénol-phtaléine (le meilleur indicateur coloré à employer dans ce cas, le tournesol étant à rejeter). On s'arrête pour le virage à la plus faible coloration rose visible. On additionne ensuite l'urine de 10 centimètres cubes d'une solution de formol commercial préalablement neutralisée ou d'acidité exactement connue. (Pour les dosages en série, nous avons constaté que l'acidité de la solution de formol ne s'accroissait que lentement et qu'on pouvait se servir, pendant huit jours au moins, du même coefficient de correction d'acide.)

1. *Loc. cit.*, p. 45 et suiv. et XII.

On agite quelques secondes avec une baguette, et on rétablit la neutralité au moyen de la soude décinormale, en utilisant, comme indicateur, le plus faible virage au rose visible de la phénol-phtaléine, et non une coloration rouge intense comme le dit Sörensen. Cette précaution relative au virage, que nous utilisons dans notre pratique depuis 1908, a été recommandée récemment par d'autres auteurs. Elle est essentielle, car si on la néglige, on peut avoir des erreurs de 10 à 20 p. 100.

On retranche, du nombre de centimètres cubes de soude décinormale nécessaire pour rétablir la neutralité, la correction d'acide du formol, exprimée également en alcali décinormal. Il suffit de multiplier le nombre N de centimètres cubes de soude décinormale, après correction, par 0,17 pour obtenir l'ammoniaque totale par litre. Le nombre $N \times 0,14$ donne l'azote ammoniacal par litre.

Pour obtenir l'azote aminé, il suffit de retrancher l'azote (à la magnésie ou à la chaux) de l'azote (au formol). C'est ainsi que nous avons opéré sur nos tableaux et que nous avons formé nos moyennes.

IV. — *Substances actives et réductrices.*

Les sucres urinaires ont été déterminés quotidiennement par deux procédés différents : la déviation polarimétrique et la réduction de la liqueur de Fehling.

a) Le premier de ces procédés est trop connu pour que nous insistions sur sa mise en œuvre. Les lectures étaient faites en tube de 20 centimètres, et le calcul effectué en se servant du coefficient 2,06 pour la transformation des degrés saccharimétriques en grammes de dextrose (glucose) par litre.

b) Après défécation au 1/10, à l'acétate basique de plomb, l'urine était étendue à 10 fois son volume par l'eau distillée. Ce liquide dilué servait volumétriquement à la réduction de la liqueur de Fehling, et le résultat était finalement évalué en dextrose (glucose), en tenant compte des dilutions successives. Les réductions ont toujours été, dans le cas de notre expérience, extrêmement nettes, et par suite les lectures très faciles.

La comparaison des chiffres obtenus en a) et b) permet de se rendre compte si le chien a éliminé du glucose pur, ou un

mélange de glucose et de lévulose, ou encore quelque autre sucre (maltose, etc.)[1] ou substance active ou réductrice mal déterminée.

V. — *Azote fécal.*

L'azote fécal a été déterminé sur 0 gr. 5 de l'extrait fécal desséché à 100 degrés, en procédant exactement comme pour l'azote urinaire.

VI. — *Recherche et dosage de l'acidité fécale.*

2 grammes de matières fraîches sont triturées dans un petit mortier de verre avec un large excès de sable fin lavé, environ 25 grammes, et de l'eau distillée ajoutée progressivement. On complète le tout à 100 centimètres cubes avec de l'eau distillée, et on dose l'acidité sur une prise de 25 centimètres cubes avec la soude déci ou centinormale et la phénol-phtaléine comme indicateur. Les résultats sont exprimés en acide sulfurique pour 100 de matière fraîche.

VII. — *Graisses fécales.*

Le dosage des graisses dans les matières fécales a donné lieu en ces dernières années à de vives controverses. R. Gaultier, qui, en France, l'a pratiqué l'un des premiers[2], utilisait une méthode défectueuse par plusieurs points. Aussi, depuis nombre d'années que nous pratiquons ce dosage, avons-nous adopté une technique inspirée de celle de Salkowski[3], mais qui en diffère par quelques points de détail. Nous résumons ici cette technique que nous avons complétée récemment sur certains points.

50 grammes environ de matières fécales fraîches sont desséchées au B. M. dans une capsule de porcelaine, en ayant soin de renouveler de temps à autre avec une spatule de porcelaine les points de contact avec l'air. Au bout de 18 à 20 heures,

1. Lépine et Boulud. Maltosurie, *C. R. Ac. Sc.*, 1901.
2. *Thèse*, Paris 1905.
3. Voir à ce sujet : *Thèse* Rousselet. Paris, 1909. Rochaix, *J. de pharm. et chim.*, 1er décembre 1909. Richaud, *Presse Méd.*, 1910.

la dessiccation est à peu près complète. Nous évitons de la rendre parfaite en plaçant la capsule 1 heure ou 2 heures à l'étuve à 105 degrés, car nous avons constaté que cette pratique offre, pour la précision, plus d'inconvénients que d'avantages.

La matière sèche est finement pulvérisée dans un petit mortier de verre. On pèse 3 à 5 grammes de la poudre sèche, suivant la richesse présumée en matières grasses. Cette pesée est placée dans un petit filtre plissé qu'on fait pénétrer à frottement dur dans le cylindre intérieur d'un petit appareil extracteur dont la disposition commode remplace avantageusement celle du Soxhlet. Cet appareil se compose de deux cylindres légèrement différents de diamètre, et dont le plus petit pénètre dans l'autre en y reposant sur trois pointes de verre faisant saillie dans l'intérieur du cylindre. On effectue l'épuisement complet de la matière grasse par de l'éther anhydre rectifié sur le sodium. L'opération est terminée en 1 heure et demie au maximum, et souvent en un temps plus court. On arrête l'épuisement 30 minutes après que l'on a constaté que la goutte d'éther tombant de la pointe du filtre est incolore.

A. Cet extrait éthéré est évaporé au B. M. dans une capsule tarée. La différence de poids de la capsule vide et pleine donne la quantité de matières grasses. (Il vaut mieux prolonger la dessiccation au B. M. que de porter systématiquement à l'étuve à 100 degrés, car les homologues inférieurs des acides gras sont volatils à cette température, et s'il en existait dans l'extrait, il en pourrait résulter une perte.) Cet extrait comprend trois parties :

a) Les matières grasses neutres ;

b) Les matières grasses acides ;

c) L'insaponifiable (alcools, cholestérine, etc.).

Pour doser les acides gras libres, on reprend par 10 à 15 centimètres cubes d'un mélange d'éther à 65 degrés et d'alcool absolu qui redissout l'extrait. On additionne de quelques gouttes de solution alcoolique de phénol phtaléïne à 5 p. 100 et la solution est neutralisée, vis-à-vis de cet indicateur, par la potasse alcoolique 1/2 ou 1/4 normale. Le nombre de centimètres cubes de solution alcaline écoulés donne, en le multipliant par le facteur $\frac{0,284}{2}$ pour la potasse 1/2 N, ou $\frac{0,284}{4}$ pour la potasse 1/4 N, le poids des acides gras, arbitrairement évalués en acide stéarique.

En retranchant ce nombre du total, on obtient la somme : graisses neutres + insaponifiable. On détermine alors l'indice de saponification en ajoutant un excès, soit 5 centimètres cubes de potasse alcoolique 1/2 N, transvasant dans un petit ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant et portant à l'ébullition pendant dix minutes. Au bout de ce temps, on retitre, par de l'acide sulfurique 1/2 N, l'excès de potasse non employée. Le nombre de centimètres cubes de potasse entré en combinaison, multiplié par $\frac{0,2966}{2}$ donne le poids de glycérides évalué en tristéarine.

En retranchant ce poids du total « neutre », on détermine, par différence la quantité d'insaponifiable.

B. Pour doser les acides gras combinés (à l'état de savons alcalins ou alcalino-terreux), on mélange dans un petit mortier le résidu d'épuisement de l'opération précédente avec un large excès (6 à 7 fois son poids) de sable fin lavé. On verse, à l'aide d'une pipette graduée, de 3 à 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique au 1/3 (1 vol HCl concentré et 2 vol. d'eau). On triture soigneusement avec le pilon, on fait passer la masse, fort peu humide et non agglomérée, dans un cristallisoir bas qu'on place quinze à trente minutes dans l'étuve à 100-105 degrés pour obtenir une dessiccation convenable. Au bout de ce temps, on introduit le mélange, sans trop le tasser, dans le cylindre de l'appareil d'épuisement, à l'extrémité inférieure duquel on a placé un petit tampon de coton hydrophile. On épuise à nouveau par l'éther anhydre, en continuant l'opération quinze à trente minutes après que la goutte retombe incolore. On verse le liquide d'épuisement dans un cristallisoir placé au bain-marie, puis un quart d'heure à l'étuve à 100 degrés, et on pèse. On obtient ainsi le poids *réel* des acides combinés à l'état de savons. On reprend la masse par le mélange alcool absolu + éther et titre les acides par la potasse alcoolique 1/2 N.

Le résultat est exprimé en acide stéarique, en multipliant le nombre de centimètres cubes de potasse absorbée par $\frac{0.284}{2}$. On obtient ainsi le poids arbitraire des acides combinés (savons).

Généralement le poids réel des acides et le poids arbitraire concordent d'une façon assez étroite. Mais ce n'est point une nécessité, et, assez souvent, on trouve entre les deux chiffres des écarts qui peuvent être considérables.

On trouvera des exemples de ce fait dans le travail que nous allons publier sur ce sujet avec mon élève Larue.

Il est donc indispensable au point de vue technique, et il peut devenir cliniquement très utile, de faire les deux déterminations ci-dessus afin de comparer les résultats.

Nous synthétisons finalement les résultats de l'analyse des graisses fécales dans une formule d'élimination ainsi disposée :

Formule d'élimination des matières grasses fécales.

M. G. { totale 100
neutres (glycérides, éthers, etc.) . . . . . A
acides . . . . . B
combinées (savons alcalins et alcalins terr.) . . C
insaponifiables (alcools, etc.) . . . . . D

$A+B+C+D=100.$

VIII. — *Recherche de l'acétonurie et de la diacéturie.*

a) Acétone. Nous avons recherché la présence de cette substance par la réaction de Lieben (formation d'iodoforme par action de la liqueur iodoformée en solution alcaline, sur l'urine après défécation, ou, en cas de nécessité, sur le distillat urinaire). Nous avons simultanément opéré la réaction de Legal (nitroprussiate de soude fraîchement préparé, en solution alcaline).

b) Acide acétyl-acétique (diacétique). Sa présence a été recherchée par la coloration rouge au moyen du perchlorure de fer (réaction de Gehrardt). Cette réaction a été simultanément faite sur l'urine primitive et sur l'urine déféquée. L'urine de chien, en effet, est extrêmement riche en substances extractives précipitables par le perchlorure de fer, qui viennent masquer la réaction. Celle-ci est beaucoup plus nette sur l'urine après la défécation qui précipite les substances gênantes.

CHAPITRE IV

CONSTATATIONS ANATOMIQUES

L'observation des échanges nutritifs, spécialement des échanges azotés chez notre chien partiellement dépancréaté, nous a donné un faisceau de constatations physiologiques. Mais le lien logique de ce faisceau, autorisant à comparer nos résultats avec les données classiques de la physiologie de la nutrition chez le chien normal, c'est la certitude, par preuve directe, de l'existence d'une lésion massive du pancréas par enlèvement de la majeure partie de cette glande.

Aussi, quoiqu'il nous en coûtât de sacrifier un animal dont la survie pouvait encore être longue, avons-nous volontairement mis fin à l'expérience pour acquérir les certitudes anatomiques. Vu l'importance de contrôle que nous lui attribuons, nous croyons devoir placer, en tête de nos observations, le procès-verbal d'autopsie de notre animal sacrifié après quatre mois de survie. Cette autopsie a été faite sous nos yeux, suivant notre désir, par Thiroloix, qui avait opéré l'animal quatre mois auparavant.

Ce procès-verbal authentique nos résultats, et les rapporte à une lésion définie et bien limitée.

Le procès-verbal d'autopsie.

Le 22 juin, à 10 h. 30 du matin, l'animal est sacrifié, par intoxication massive au moyen d'une compresse de chloroforme.

A l'ouverture, on ne constate pas d'exsanguité marquée, mais le sang est peu coagulable, à l'inverse de ce qui a été quelquefois décrit.

On trouve, attachée au duodénum, la portion de pancréas volontairement respectée. Les rapports de cette portion avec le duodénum sont normaux : on trouve le canal de Wirsung intact, avec ses deux abouchements, pancréatique et duodénal, également intacts. On détache ce morceau de pancréas. Son tissu est macroscopiquement normal. Son poids est de 2 gr. 8. Les dimensions sont exactement de : longueur, 28 millimètres; largeur, 13 millimètres; épaisseur dans son noyau, 12 millimètres. La portion de pancréas volontairement enlevée quatre mois auparavant pesant environ 18 grammes, la portion restée en place représente 14 p. 100 du poids total de la glande, soit 1/7 environ[1]. La possibilité de déversement des produits de la glande par le canal de Wirsung dans le duodénum est restée entière jusqu'au bout.

Le foie, d'un volume normal, pèse 309 grammes. Il est décoloré, d'aspect légèrement graisseux, jaunâtre. Les voies biliaires sont intactes, ainsi que la vésicule qui est restée normale. Le canal cholédoque est respecté ainsi que son abouchement dans le duodénum.

Les capsules surrénales sont normales.

Les reins sont décolorés, mais ne présentent aucune modification de volume, ni de consistance. Aucune modification macroscopique dans la substance pyramidale ou corticale, ni dans le bassinet.

Les poumons sont normaux, et ne présentent, en particulier, aucune atteinte bacillaire.

Le cœur est remarquablement amaigri et atrophié. Son poids est de 28 grammes seulement; il est flasque et décoloré.

Les deux lobes du corps thyroïde sont décolorés, translucides et blanchâtres. Leur aspect rappelle la chair de poisson.

L'hypophyse a gardé ses lobes normaux; ils sont plutôt petits.

Constatations histologiques sommaires.

Pour compléter l'examen macroscopique des organes de notre animal, nous avons demandé à l'obligeance de M. Jacob de

1. Confer. : v. Noorden. Path. Stoffw., p. 40; et W. Sandmeyer, *Zt. Biol.*, 31, 12, 1894.

vouloir bien nous fournir les renseignements les plus intéressants sur les constatations histologiques faites sur les coupes de fragments de viscères prélevés à l'autopsie. Ces données sommaires ne sauraient avoir la prétention d'être complètes ; elles empruntent leur valeur au fait que l'animal a été sacrifié et que les prélèvements d'organes ont été faits au moment même de la mort, ce qui écarte toute altération possible. On sait combien cette précaution, notamment pour le pancréas, si aisément putrescible, est importante.

Les renseignements qui suivent nous renseignent sur les points d'anatomie microscopïque les plus importants [1].

Pancréas. — Le fragment d'organe laissé en place quatre mois avant dans l'abdomen du chien ne présente pas trace de sclérose. Les acini, bourrés de granulations, sont normaux. On ne saurait encore se prononcer complètement sur l'aspect des îlots de Langerhans [2].

Foie. — Le tissu hépatique présente une dégénérescence graisseuse massive [3], à maximum péri-sus-hépatique. On rencontre seulement quelques granulations graisseuses dans les cellules autour des espaces portes. Il semble, sans qu'on puisse nettement l'affirmer, qu'il y ait des granulations graisseuses dans les vaisseaux. Étant donné l'ensemble de nos constatations physiologiques, cette dégénérescence du foie présente pour nous un vif intérêt.

Surrénales. — Elles sont normales, et ne présentent ni hypertrophie, ni hyperplasie.

Reins. — On y rencontre une légère dégénérescence graisseuse des vaisseaux.

Rate. — Normale.

Corps thyroïde. — Les alvéoles présentent un épithélium aplati et sont bourrées de matière colloïde [4].

1. L'étude histologique détaillée des organes de notre animal sera publiée ultérieurement par M. Jacob.

2. Confer. Dieckhoff : *Festschr. f. Thierfelder*, Leipzig, 1894 ; Hansemann : *Zt. Klin. M.*, **26**, 191, 1894 ; Sauerbeck : *Ergebn. Path.*, **8**, 2e part., 538, 1904 ; Ssobolew : *Virchows Arch.*, **168**, p. 91, 1902 ; Herxheimer : *Festschr. f. J. Orth.*, 1903, et *Virch. Arch.*, **183**, 228, 1906 ; Karakascheff : *D. Arch. Klin. M.*, **82**, 60, 1904 ; Reitmann : *Zeits. f. Heilk.*, **26**, 1, 1905 ; Gutmann : *Virch. Arch.*, **177**, suppl., 1904.

3. Confer. Lépine : *Le diab. sucré*, p. 373 ; Boccardi : *Rendic. Arc. Chir. Napol.*, 44, 1891.

4. Confer. Lorand : *C. R. Soc. Biol.*, 25 mars 1904 ; Strauss : *D. Med. W.*, 1897, nos 18 et 20 ; v. Norden : *Path. Stoffw.*, **2**, p. 40 ; et *Zt. f. prakt. Aerzte*, 1896, 1.

*
* *

Ainsi nous avons pu avoir, par la preuve de Morgagni et les constatations histologiques sommaires que nous venons de rapporter, la certitude que notre animal d'expérience avait :

1° Gardé intact, jusqu'à son sacrifice, le 1/7 de pancréas volontairement respecté lors de l'opération;

2° Gardé intacte la possibilité de communication entre le fragment de pancréas et le duodénum;

3° Gardé intacte la possibilité de déversement des produits de la vésicule biliaire par l'intégrité du canal cholédoque et de ses orifices;

4° N'avait pas eu, ou n'avait gardé aucune trace, de foyer de suppuration ou de péritonite consécutive à l'opération;

5° Qu'enfin notre sujet d'expérience avait, jusqu'à la fin, gardé des viscères et des glandes sensiblement normales, à l'exception du foie et du corps thyroïde[1];

6° Le cœur a fait exception. Nous sommes volontiers tenté d'attribuer son état d'atrophie et de dépression à l'une ou l'autre ou à l'ensemble des substances ingérées dans les trois dernières semaines de son existence. Plus que toutes les autres, les substances ammoniacales ont paru être moins bien tolérées par le chien partiellement dépancréaté. Nous décrirons en dernier lieu ces expérimentations; mais nous croyons intéressant de rapprocher les altérations anatomiques les plus visibles des répercussions physiologiques produites dans l'activité fonctionnelle de notre sujet.

1. La dégénérescence du foie peut tenir, en partie, aux intoxications subies par l'animal.

CHAPITRE V

LES SIGNES CLASSIQUES DU DIABÈTE CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ : POLYURIE, POLYPHAGIE, POLYDYPSIE. AMAIGRISSEMENT

On a, depuis longtemps, attribué au chien dépancréaté totalement, comme à l'animal atteint de diabète chronique par ablation partielle de la glande, les attributs classiques du diabète grave humain. Chez le chien privé de pancréas, on constaterait : la polyurie, la polyphagie, la polydypsie[1]. Malgré ces exagérations dans la diète solide et liquide, le chien maigrirait constamment. Suivant Lépine, l'animal dépancréaté présenterait habituellement pareils symptômes. Cet auteur a tracé, de l'aspect général de l'animal d'expérience, un tableau saisissant[2], dont nous résumons les parties essentielles. Bien que largement nourri de viande, l'animal peut perdre jusqu'à 12 p. 100 de son poids. Bientôt il est réduit à un état squelettique. Il reste couché et les parties saillantes s'ulcèrent. Si on le met debout, il s'affaisse sur son train de derrière. Cependant il continue à manger, jusqu'à ce que la faiblesse lui rende impossible la préhension des aliments.

Ce tableau reproduit l'allure du diabète aigu par dépancréatation totale.

Notre animal partiellement lésé, observé quatre mois consécutifs, a présenté dans son évolution et ses symptômes une allure différente. Nous allons décrire successivement ce que nous avons constaté chez lui :

1. Noorden, Path. Stoffw., **2**, p. 39.
2. In *Diabète sucré*. Paris, 1910, p. 371.

1° La polyphagie. — Notre sujet n'a jamais présenté de polyphagie. L'appétit est, au contraire, chez lui nettement diminué: il mange « par raison ». On a le sentiment net que, si on changeait le mode d'alimentation, en substituant à la viande une alimentation au pain, à la soupe grasse, etc., l'animal s'alimenterait beaucoup moins bien et mourrait plus rapidement par dépérissement. Par rapport à l'animal témoin, l'appétit est beaucoup moins régulier, et, d'une façon constante, les quantités de nourriture absorbée ont été un peu moins élevées.

En résumé : Aucune tendance à la polyphagie, aucun dégoût systématique pour la nourriture carnée.

2° La polydypsie. — Notre sujet n'a jamais présenté de polydypsie. Quoique, par son diabète, il excrète quotidiennement entre 20 et 40 grammes de sucre suivant les périodes, cependant il boit plutôt moins, sauf au début de l'évolution de son affection, qu'un chien sain, de même taille et de même poids, placé dans une cage contiguë et soumis à une alimentation identique.

3° La polyurie. — Ce symptôme doit être considéré comme une conséquence de la polydypsie. Pour un animal au repos, en cage, soumis à un travail nul, à une température modérée peu variable, il doit y avoir un rapport étroit entre les quantités d'eau absorbées et les volumes urinaires éliminés. Nous donnons ci-dessous chez notre sujet dépancréaté, les rapports moyens des volumes urinaires éliminés aux quantités correspondantes d'eau ingérée, pour trois périodes diverses, à partir du moment où le rétablissement de l'animal a été à peu près complet :

$$\textit{Rapport} : \frac{\text{Volume urinaire}}{\text{Eau ingérée}} \textit{ par 24 heures.}$$

1re période :	1er mai-6 mai	87,2	p. c.
2e —	25 mai-30 mai.	76,7	—
3e —	3 juin-8 juin	92,9	—

En réalité, c'est au début de l'expérience, dans les quinze jours qui ont suivi l'opération, que l'animal était le plus avide d'eau. A partir du 10 avril seulement, on a réglé la quantité d'eau offerte à l'animal à 500 centimètres cubes par vingt-quatre heures. Il a bu cette quantité intégralement dans les huit jours qui ont suivi, tandis que, dans la suite de l'observation, il n'a

généralement pas consommé toute la quantité qui lui était offerte. En conclusion, il semble que la légère tendance à diluer son sucre ait été prédominante chez l'animal au début de l'expérience, pendant la convalescence, alors qu'il n'avait pas encore appris à régler ses besoins et sa consommation sur son nouvel état physiologique.

Amaigrissement.

Tous les observateurs qui ont suivi des chiens dépancréatés à lésion aiguë ou chronique ont noté l'amaigrissement comme un signe du premier plan. Lépine évalue à 12 p. 100 la perte moyenne du poids. Sans doute, s'agit-il d'animaux morts rapidement. Dans notre observation de quatre mois, la perte totale de poids n'a pas été moindre de 50 p. 100, soit, en chiffres absolus, perte de 3 kil. 750 pour un poids initial de 7 kilogrammes, le jour de l'opération. L'observation ayant duré cent vingt

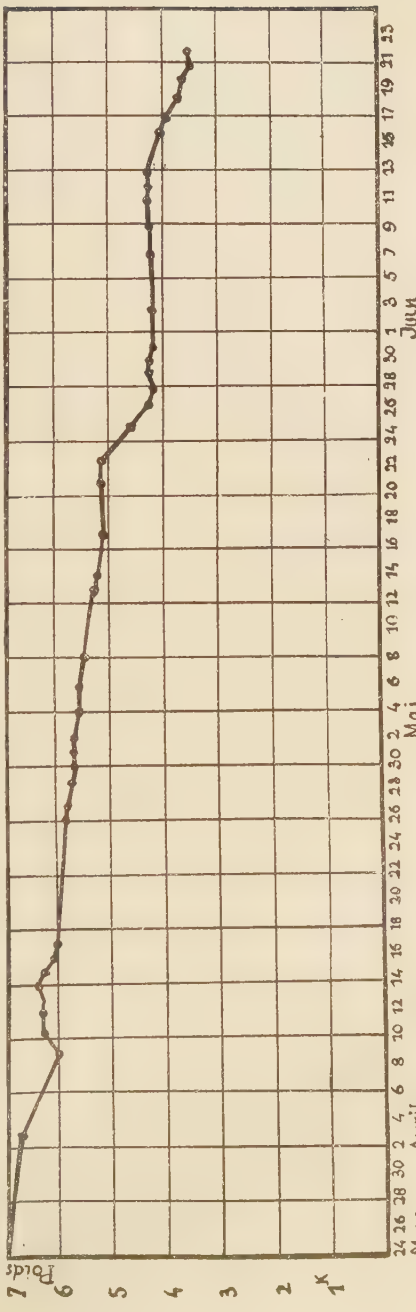

Fig. 1. — Courbe de poids du chien partiellement dépancréaté (du jour de l'opération au jour de la mort).

jours, la perte quotidienne moyenne de poids a été de 29 gr. 1.

Nous donnons ci-contre la courbe de perte de poids de notre animal. Nous avons divisé l'évolution du chien en un certain nombre de périodes qui correspondent d'abord aux étapes physiologiques, puis aux diverses épreuves d'ingestions de substances définies susceptibles d'influer sur les échanges du chien partiellement privé de pancréas, épreuves dont la description fait l'objet de chapitres spéciaux. Le tableau ci-dessous permet de se rendre compte de la perte moyenne de poids par périodes, et de la valeur de la perte de poids moyenne ΔP en fractions du poids initial.

$$\textit{Rapport}\ \frac{\text{Perte de poids}}{\text{Poids initial}}.$$

PÉRIODES	ÉPREUVES	PERTE de poids et gains totaux	RAPPORT $\frac{\Delta P}{P}$	PERTE de poids quotidienne moyenne
		gr.	p. 100	gr.
N° 1 (24 mars — 10 avril).	Convalescence . .	— 1000	14,28	— 58,8
N° 2 (10 avril — 5 mai). .	Echanges nutritifs	— 350	5,00	— 14,0
N° 3 (5 mai — 2 juin) . .	Ingestion d'acide chlorhydrique .	— 1450	20,70	— 51,7
N° 4 (2 juin — 8 juin) . .	Ingestion de glycocolle.	0	0	0
N° 5 (8 juin — 12 juin). .	Ingestion d'acide butyrique . . .	+ 50	0	+ 12,5
N° 6 (12 juin — 14 juin) .	Ingestion d'acide lactique	0	0	0
N° 7 (14 juin — 16 juin) .	Ingestion d'acétone	— 250	3,57	— 125
N° 8 (16 juin — 22 juin) .	Ing. de carbonate d'ammonium. .	— 500	7,14	— 83,3

Cet amaigrissement considérable a-t-il un rapport quelconque avec la lésion diabétique expérimentalement observée? Voici ce que nous montrent les chiffres à cet égard :

PÉRIODES	MOYENNES quotidiennes de sucre (Fehling)	RAPPORT : $\frac{\text{Perte de poids}}{\text{Sucre (Fehling)}}$
—	—	—
N° 1.	»	»
N° 2.	31,95	0,43 p. 100
N° 3.	21,72	2,38 —
N° 4.	16,14	»
N° 5.	14,41	8,67 —
N° 6.	27,20	»
N° 7.	13,34	9,37 —
N° 8.	8,79	9,48 —

On n'aperçoit aucun lien saisissable entre le sucre et l'amaigrissement.

Il ne semble pas y avoir eu plus de rapport entre l'appétence du chien et l'amaigrissement, en désignant par appétence le rapport qui existe entre la quantité de viande offerte à l'animal et la quantité réellement ingérée par lui. C'est dans la période 3, au moment où ce rapport est le plus élevé, que l'amaigrissement quotidien de l'animal est le plus considérable.

En réalité, l'amaigrissement le plus faible a été observé dans la période des échanges nutritifs purs. Cette période très longue nous fournit une moyenne d'amaigrissement journalier due à la seule influence de la lésion pancréatique. En comparant, à cette moyenne-type, les moyennes fournies par les périodes d'ingestion provoquées (d'acides ou autres substances) nous aurons ainsi une mesure approximative de l'influence toxique de chacune desdites substances sur les échanges nutritifs généraux du chien partiellement privé de pancréas.

CHAPITRE VI

MÉTABOLISME ET FORMULE D'ÉLIMINATION DES GRAISSES CHEZ LE CHIEN PARTIELLEMENT DÉPANCRÉATÉ

I. — *Le métabolisme des graisses à l'état normal.*

Rochaix[1] a donné récemment quelques chiffres intéressants concernant l'utilisation et l'élimination des matières grasses chez le chien sain ; il a malheureusement opéré avec une technique incomplète et ses chiffres ne nous renseignent pas sur les quantités de savons formées dans l'intestin du chien. Nous reproduisons ci-dessous ces données :

	CORPS GRAS p. 100 de matières sèches	ACIDES GRAS de dédoublement	GRAISSES neutres
Chien sain n° 1. . . .	5,3	72	27
— 2. . . .	12	83	17
— 3. . . .	8,9	70	22,9
— 4. . . .	11,2	71,4	28,5
— 5. . . .	5	82	17,8
— 6. . . .	2,2	75	25

On voit que la formule d'élimination des graisses chez le chien normal comporte toujours une proportion élevée d'acides gras provenant du dédoublement intestinal. Les moyennes tirées des chiffres précédents sont :

Acides de dédoublement.	75,50 p. 100
Graisses neutres.	23,03 —
Corps gras dans les matières sèches	7,43 —

1. *Journ. phys. et path.*, 15 mai 1911.

II. — *Le métabolisme des graisses chez le chien dépancréaté.*

La dépancréatation, d'après Rochaix, aurait une influence très nette sur la qualité des matières grasses éliminées. Voici quelques chiffres donnés par cet auteur :

	ACIDES de dédoublement p. 100	GRAISSES neutres p. 100
Chiens dépancréatés	46,6	53,4
— —	50	50

En résumé, le dédoublement, quoique diminué, ne serait jamais négligeable.

Nos résultats ne sont malheureusement pas comparables d'une façon directe avec ceux que nous rapportons ci-dessus. Nous déterminons, en effet, les savons tant alcalins qu'alcalino-terreux et les plaçons dans une rubrique spéciale[1]. Il en résulte que, si on compte les acides gras des savons comme dédoublés par l'action lipasique intestinale et qu'on les joigne aux acides gras dont la fonction est réellement libre, on obtient, pour la rubrique « acides de dédoublement », des chiffres proportionnellement beaucoup plus élevés. Il serait souhaitable qu'un accord sur la façon d'exprimer les résultats des dosages de matières grasses fécales se fasse entre les auteurs.

III. — *Résultats expérimentaux.*

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Les fèces de notre chien dépancréaté, d'une façon générale, se sont montrées moins colorées que les fèces des chiens témoins à une alimentation carnée identique. Elles étaient d'un jaune brun clair, mais n'ont jamais été complètement décolorées. C'est la preuve que les liquides biliaires ont été déversés régulièrement dans l'intestin pendant la vie du chien. Ces fèces étaient d'une consistance plus molle que celles des témoins, mais, sauf en certaines périodes, elles étaient moulées. Leur consistance et leur

1. Voir les techniques, p. 15 et suiv.

section, surtout à certains moments (périodes d'assimilation azotée défectueuse), ressemblaient à celles de la chair à saucisse ou du pâté de foie, dont ces matières avaient la coloration jaune rosée. Cet aspect correspondait aux jours où les fèces, à l'examen microscopique, contenaient une assez forte proportion de fibres musculaires intactes.

Les résultats obtenus dans l'analyse chimique complète des matières grasses de nos fèces de chien dépancréaté sont les suivants :

12 juin : épreuve d'acide butyrique.

La proportion de matières grasses dans les matières fraîches était de 38,41 p. 100.

	P. 100	Par 24 heures
Matières totales fraîches des 24 heures. . . .		90 gr.
Humidité	54	48,6
Matières sèches totales.	46	41,4
Matières grasses totales (sur sec)	75,13	31,10
Autres matières (protéine et dérivés, cendres)	»	10,30
Matières grasses neutres (glycérides) en tristéarine.	4,16	»
Matières grasses acides libres.	38,60	»
Matières grasses acides combinées (Savons) .	22,60	»
Matières grasses insaponifiables.	10,12	»

Le 13 juin, la proportion de matières grasses totales dans les fèces fraîches était un peu inférieure : elle n'atteignait que 22,63 p. 100. La quantité totale de matières grasses non absorbées (en régime ordinaire et ingestion de glycocolle) était de 18 gr. 10. Quant à la formule d'élimination des matières grasses, elle était, pour ces deux jours, la suivante :

Formule d'élimination des M. G.

		12 juin	13 juin
M. G.	totales.	100	100
	neutres (glycérides) en tristéarine.	5,52	6,45
	Acides.	51,24	59,11
	Savons (acides des).	29,52	29,80
	Insaponifiable (alcools, cholestérine, etc.)	13,72	4,64

Ces résultats ne sont guère d'accord avec ceux de Sandmeyer[1]

1. *Zeit. f. Biol.*, 1895.

et Teichmann[1], qui ont vu que, parfois, malgré la suppression de la sécrétion pancréatique, la résorption des graisses peut être encore bonne[2]. Par contre, ils sont tout à fait dans le même sens que les faits cliniquement observés par Umber et Brugsch[3]. D'après ces auteurs, les graisses, dans les maladies du pancréas, peuvent encore être dédoublées, mais non absorbées[4]. Minkowski[5] et Abelmans ont expérimentalement appuyé ces constatations, en montrant que l'ablation du pancréas chez le chien permettait le dédoublement, mais non l'absorption. L'opinion de R. Gaultier[6] qui a cliniquement observé et conclu que, dans les lésions du pancréas, le rapport des diverses parties constituantes était modifié, et qu'on ne retrouvait pour ainsi dire que des graisses neutres, ne saurait trouver de base expérimentale dans nos recherches sur le chien dépancréaté.

Nous adopterons donc la conclusion de Rochaix, en disant que, dans notre expérience, bile et suc pancréatique paraissaient avoir un rôle dans la digestion des corps gras. La bile n'ayant pas manqué[7], et l'excrétion du suc pancréatique ayant été réduite à sa plus mince expression, l'intégrité de la formule de dédoublement a paru plutôt dépendre de la bile, tandis que le défaut d'absorption a paru relever de l'insuffisance de sécrétion pancréatique.

*
* *

Quant à l'acidité (visible aux indicateurs colorés) des matières fécales de notre sujet, elle a fait presque constamment et totalement défaut. Les acides gras libres trouvés dans les matières ont un poids moléculaire élevé et leur fonction acide n'est pas suffisamment énergique pour réagir sur les indicateurs comme la phénolphtaléine. Nous n'avons pu constater de réaction acide[8] que les 10, 11 et 12 juin (ingestion provoquée d'acide butyrique), alors que, faisant ingérer à l'animal des quantités élevées d'un acide gras peu éloigné des premiers termes de la série, une

1. *Inaug. Diss.* Breslau, 1891.
2. Confer. : Lombroso, *C. R. S. Biol.*, 1904 et *J. phys. et path.*, 1905.
3. *Arch. f. Path. u. Pharm.*, 1906.
4. Confer. : Traube, *Virch. Arch.*, 4, 148, 1851.
5. *Berl. kl. Woch.*, 1890.
6. *Thèse*, Paris, 1905.
7. Confer. Vérifications anatomiques, p. 20.
8. Suivant technique décrite, p. 17.

certaine proportion de graisse s'éliminait par l'intestin, grâce à sa non-absorption.

Dès le lendmain de l'ingestion, toute acidité décelable et dosable, soit à la phtaléine, soit au tournesol, avait disparu des fèces.

*
* *

La stercobiline et son générateur, le stercobilinogène, ont été recherchés, à diverses reprises, dans les fèces, par extraction à l'alcool amylique, et fluorescence rose et verte, avant et après oxydation, en présence d'un sel de zinc ammoniacal.

On a constaté l'absence totale de stercobilinogène et la présence de stercobiline en très faible quantité.

CHAPITRE VII

LA NUTRITION AZOTÉE CHEZ UN CHIEN PARTIELLEMENT DÉPANCRÉATÉ

I. — *Histoire générale du chien dépancréate partiellement*[1].

Opéré le 24 mars 1911, par ablation d'un fragment de pancréas supérieur aux 5/6 et presque égal aux 6/7 de la glande totale (confer. autopsie, p. 19), notre sujet éliminait déjà du sucre réducteur le 26 mars. Maintenu jusque-là à la diète, il était alors soumis à une alimentation régulière de viande maigre (400 gr.). Au bout de peu de jours, cette ration, un peu élevée pour son appétit et son poids, était réduite à 350 grammes (ration donnée uniformément à nos témoins) et restait invariablement la même jusqu'à sa mort provoquée le 22 juin suivant.

Dans une première période (à partir de l'alimentation régulière), on étudiait ses échanges sucrés, azotés et spécialement ses échanges ammoniacaux sous leurs diverses formes chimiques.

Dans une deuxième période, on étudiait la modification des échanges, et spécialement la fonction de neutralisation acide sous l'influence des ingestions d'un acide minéral, comme l'acide chlorhydrique.

Successivement, on substituait à l'acide chlorhydrique un acide aminé comme le glycocolle, des acides et oxyacides organiques, parents ou générateurs de corps acétoniques, comme l'acide butyrique et l'acide lactique, puis l'acétone elle-même.

1. Confer. : pièces justificatives, tableau n° 1.

Enfin, dans la période précédant la mort, on fit ingérer à l'animal des sels ammoniacaux, car il paraissait spécialement intéressant d'étudier la résistance d'un chien pancréatique à l'intoxication ammoniacale.

Le 22 juin, l'animal est sacrifié. Les diverses épreuves d'ingestions subies, et tout particulièrement l'ingestion des substances ammoniacales, l'ont fatigué et ont accéléré sa dénutrition ; on estime cependant qu'il eût encore pu vivre environ six semaines à deux mois.

Avant notre expérience et au cours de celle-ci, nos témoins de même taille, nourris de même, ou, lorsqu'ils avaient un poids supérieur, proportionnellement mis à des alimentations identiques, sont assujettis aux mêmes épreuves, nous fournissant ainsi des moyennes chez le chien normal dont la valeur comparative ne saurait être contestée.

II. — *Échanges azotés en général chez le chien dépancréaté. Utilisation azotée.*

Il existe peu de travaux précis sur la nutrition azotée chez le chien dépancréaté, au cours de la période d'alimentation (période pouvant varier de quelques semaines à quelques mois). La glycosurie, au contraire, a fait l'objet de très nombreuses recherches.

On a vu que la glycosurie augmentait, ou qu'elle pouvait se maintenir avec des oscillations (difficilement explicables suivant Lépine). Enfin la glycosurie a parfois cessé complètement. Suivant l'opinion de Thiroloix, la manifestation de la glycosurie, sa persistance, ou sa suppression, seraient conditionnées, avant tout, par la proportion de pancréas enlevée. Au-dessous des 3/4 enlevés, la glycosurie ne se produirait pas; au-dessus, entre les 3/4 et les 4/5, on constate l'apparition de la glycosurie; celle-ci devient permanente pour une lésion qui porte sur les 5/6 du pancréas[1].

La dénutrition progressant malgré tout, comme on le constate dans notre expérience, il faut nécessairement qu'il y ait une part de dénutrition azotée. Cette part serait conditionnée par la mau-

1. Communication verbale.

vaise absorption des albumines alimentaires, qui accompagne la mauvaise absorption des graisses.

Suivant Falta et Whitney[1], il y aurait en effet augmentation de l'excrétion azotée, en même temps que de l'excrétion des matières minérales. Mais, suivant Abelman[2], le chien dépancréaté n'absorbe que 56 p. 100 de matières protéiques, à côté de 20-40 p. 100 d'hydrates de carbone et une proportion nulle de matières grasses.

Cette insuffisance d'utilisation azotée d'une part, cette augmentation de la désassimilation protéique de l'autre, pourraient donc tenir, non seulement à une insuffisance d'absorption par défaut de suc pancréatique, mais aussi à une épargne des substances protéiques devenue insuffisante par suite du métabolisme des matières grasses et des échanges hydrocarbonés devenus eux-mêmes insuffisants[3].

* * *

Nous donnons ci-dessous le tableau des moyennes obtenues chez nos témoins et notre sujet d'expérience d'élimination et

Moyennes.

SUJETS	ALBUMINE ABSORBÉE [350 gr. viande cuite (22 p. 100 alb. moy.)]	ALBUMINE éliminée $N_T \times 6{,}25$	N_T	UTILISATION azotée $\frac{N_T}{N \text{ ingér.}}$
	gr.	gr.	gr.	p. 100
Chien témoin	77	70,93	11,35	92,2
Autre chien.	77	71,31	11,41	92,59
Idem	66	68,60	10,99	»
Chien dépancréaté (2e *période* . . . . . (échanges nutritifs purs)	77	67,50	10,80	87,60
Idem (3e *période*)	(viande 312 gr.) 68,64	51,87	8,30	75,50
Idem (4e *période*)	(viande 350 gr.) 77	47,68	7,63	61,92
Idem (5e *période*)	(viande 275 gr.) 60,5	43,81	7,01	72,41
Idem (6e *période*)	(viande 329 gr.) 72,38	46,06	7,37	66,70
Idem (7e *période*)	(viande 257 gr.) 56,54	47,06	7,53	83,67
Idem (8e *période*)	(viande 233 gr.) 51,26	»	»	»

1. *Hofm. Beitr.*, 1908. 2, p. 224.
2. *Inaugur. Dissert.* Dorpat, 1890.
3. Voir ce travail, ch. VI, p. 29 et suiv.

d'utilisation azotées. On remarque que, dans la période n° 2, période dite d'étude des « échanges nutritifs purs », l'élimination et l'utilisation azotées n'ont pas été très inférieures à celle des témoins : L'abaissement d'utilisation moyen ne dépasse pas 5 p. 100. C'est, du reste, dans cette période que l'animal a le plus d'appétit et consomme à peu près intégralement toute l'albumine qui lui est offerte sous forme de viande maigre.

A chacun des chapitres que nous consacrons à l'étude des modifications de la nutrition de notre animal par ingestion de substances toxiques ou autres, nous discuterons les moyennes d'utilisation azotée correspondantes. D'une façon générale, mentionnons, dès à présent, que, même dans les plus mauvaises circonstances, l'animal n'est jamais descendu au-dessous de 61,92 p. 100 d'absorption azotée. Ce chiffre est notamment plus élevé que ceux d'Abelmann rappelés plus haut.

Les éliminations azotées du chien en expérience proviennent de deux sources différentes : 1° L'azote de désassimilation puisque l'animal n'a été en équilibre azoté et de poids que pendant une période peu étendue; 2° L'azote métabolisé provenant de l'alimentation. L'erreur commise en négligeant l'azote de désassimilation et en considérant l'azote total urinaire comme azote de provenance exclusivement alimentaire ne paraît pas avoir une grosse importance. Pour la deuxième période qui nous intéresse ici spécialement (puisqu'elle réproduit l'allure des échanges nutritifs purs), la perte de poids quotidienne et moyenne n'est que de 14 grammes. En l'évaluant arbitrairement en chair musculaire (et négligeant la combustion de la graisse et du glycogène), cela correspond à une perte journalière maxima de 2 gr. 5 en matières azotées (de 0 gr. 4 en N). L'erreur de ce chef, dans le calcul de l'utilisation azotée, peut donc être considérée comme minime. En réalité, nos chiffres, accusant une faible dénutrition azotée, expliquent bien les longues survies qu'on constate après ablation partielle du pancréas.

La persistance anatomique du canal de Wirsung et de son abouchement dans le duodénum, permettant le déversement dans le milieu intestinal des humeurs élaborées par le fragment de glande conservé, peut ne pas avoir été étrangère à cette conservation relativement très bonne du métabolisme azoté global.

III. — *L'urée dans l'élimination urinaire du chien dépancréaté.*

Chez le chien soumis au régime de la viande, l'urée forme la majeure partie des substances azotées éliminées par voie urinaire. L'élimination de l'urée est, d'autre part, fortement influencée par l'ingestion de diverses substances, ajoutées à la diète de l'animal. Nous avons particulièrement étudié l'influence des corps ammoniacaux sur cette élimination chez l'animal normal[1]. L'élimination de l'urée chez le chien dépancréaté ne paraît pas avoir été suivie d'une façon précise. Kaufmann[2] s'est cependant occupé de cette question. Il a conclu que l'urée serait augmentée dans l'urine du chien dépancréaté à jeun.

Il paraît intéressant d'étudier la formation de l'urée chez le chien dépancréaté alimenté à la viande. Cette étude permet de déterminer le rapport azoturique chez le chien partiellement dépancréaté, et d'évaluer ainsi, en comparant les résultats à ceux que donnent des chiens normaux à la même alimentation, la fraction moyenne de l'azote total éliminée sous forme d'azote uréique. En ajoutant diverses substances à cette diète carnée fondamentale, nous avons, en outre, déterminé, chez notre animal, les modifications apportées par ces substances à l'excrétion de l'urée.

Placés en regard des résultats moyens obtenus chez notre chien partiellement dépancréaté, sont reproduits les résultats moyens obtenus chez une série de chiens normaux, et chez un animal témoin dans des conditions d'alimentation tout à fait comparables.

Rapports azoturiques chez des chiens normaux (1); *alimentation exclusive à la viande* (9 *chiffres provenant de* 4 *chiens différents*).

		$\frac{Nu}{Nt}$
N° 1.	300 grammes viande maigre	74,5
N° 1.	600 — —	79,3
N° 2.	400 — —	93,0

1. *Thèse Doctor. ès sc.*, Paris, 1909.
2. *C. R. Soc. biol.*, 7 mars 1896.

		$\frac{N'}{N}$
N° 2.	400 grammes viande maigre	82,3
N° 3.	500 — —	76,1
N° 3.	500 — —	77,0
N° 3.	600 — —	80,0
N° 3.	600 — —	80,7
N° 3.	600 — —	80,6
Moyenne générale.		*80,4*

Rapports azoturiques moyens chez le chien dépancréaté.

1re période		»
2e —	(échanges nutritifs purs).	74,80
3e —	(ingestion d'acide chlorhydrique). . .	59,34
4e —	(ingestion de glycocolle)	78,90
5e —	(ingestion d'acide butyrique).	78,84
6e —	(ingestion d'acide lactique).	81,60
7e —	(ingestion d'acétone).	74,80
8e —	(ingestion de carbonate d'ammonium) .	42,44

Nous donnons ces moyennes sans les discuter, car nous nous réservons de faire une étude spéciale de la formation et de l'élimination d'urée chez le chien dépancréaté. Nous nous contentons de faire remarquer que les données de ce tableau confirment l'influence que nous attribuons aux intoxications acides sur la dénutrition, car, dans la période de dyscrasie acide minérale, la chute du rapport azoturique a été considérable.

CHAPITRE VIII

LE MÉTABOLISME DES SELS AMMONIACAUX LA FONCTION DE NEUTRALISATION ACIDE CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ.

I. — *Echanges ammoniacaux chez les témoins normaux.*

Nous avons vu, avec Violle, que, chez le chien en équilibre azoté, il était possible de réaliser aussi un équilibre ammoniacal.

Cet équilibre ammoniacal dépend de trois facteurs: qualité et quantité de l'alimentation en protéines; désassimilation corporelle. L'influence du troisième facteur est pondéralement très faible. Vis-à-vis des deux premiers, on peut le considérer pratiquement comme presque négligeable.

Dans nos expériences, deux chiens A et B[1], de poids très différents, sont soumis à des alimentations de viande maigre de qualité identique et de poids différents. Chez A, l'équilibre ammoniacal correspond à une excrétion d'ammoniaque urinaire de 0,46. Chez B, l'équilibre ammoniacal correspond à une excrétion d'ammoniaque urinaire de 0,60. Par le calcul, on peut déterminer que c'est la viande qui amène l'élimination de la plus grosse quantité d'ammoniaque. Le kilogramme de poids corporel n'intervient que pour une faible part.

Ces chiffres sont déterminés avec les données analytiques : NH^3 au formol. Ils représentent l'ammoniaque total. Si on utilise les données analytiques fournies par les dosages de NH^3 à la magnésie

1. Voir tableau p. 40.

(Folin, corrigé) ou à la chaux (Schloesing), on trouve des chiffres moins élevés.

Les chiffres que nous venons de donner sont-ils susceptibles de généralisation à tous les chiens normaux? Voici les moyennes que nous avons trouvées pour un témoin, ainsi que celles déterminées antérieurement chez divers chiens normaux[1].

ANIMAUX	POIDS	ALIMENTATION viande maigre	NH^3 (formol)	NH^3 (magnésie)
	kil.	gr.	gr.	gr.
Chien A.	7,05	350	0,458	0,395
Chien B.	18,9	450	0,600	0,512
Chien n° 2 (témoin).	8	350	0,590	0,490
Autre chien	12 environ	400	0,600	»

Ces chiffres s'écartent peu les uns des autres. Ils fournissent une base de comparaison pour apprécier les variations de l'élimination ammoniacale sous l'influence de lésions ou d'expérimentations provoquées.

A côté de ces chiffres absolus d'excrétion ammoniacale, il est intéressant de déterminer le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total urinaire. Ce rapport fournit une donnée précise sur la valeur relative de l'excrétion ammoniacale. Voici les données normales que nous avons réunies (chiffres d'expérimentation personnelle) pour avoir un terme de comparaison certain :

	MOYENNES DU RAPPORT	
ANIMAUX	$\frac{N(NH^3)}{N\ total}$ (formol)	$\frac{N(NH^3)}{N\ total}$ (magnésie)
Chien n° 2 (témoin) . .	4,96 p. 100	4,02 p. 100
Autre chienne normale.	»	4,00 —
Moyenne de 4 autres chiens normaux. . .	»	4,48 —
Ensemble.	»	4,16 —

Ainsi l'azote ammoniacal de l'urine du chien normal est éliminé, par rapport à l'azote total, dans une proportion extrêmement peu variable.

1. Henri Labbé : *Thèse*, Doctor. Paris 1909 (p. 74 et pièces justific.).

II. — *Echanges ammoniacaux totaux chez notre chien dépancréaté.*

Dans la période des échanges nutritifs purs (10 avril au 5 mai), on trouve :

Moyennes.

RAPPORT $\frac{N(NH^3)}{N\ total}$ (magnésie)	RAPPORT $\frac{N(NH^3)}{N\ total}$ (formol)	$\frac{NH^3}{(formol)}$	$\frac{NH^3}{(magnésie}$
3,36	6,90 p. 100	0,75	0,30

Mais, si on subdivise en deux périodes successives cette période des échanges nutritifs purs, on constate que l'élimination d'NH^3 total tend à augmenter.

L'augmentation n'a pas lieu au profit de l'ammoniaque préformée.

Si nous comparons ces chiffres aux chiffres normaux établis ci-dessus[1], on voit que l'élimination globale d'NH^3 (formol) est nettement augmentée. L'augmentation est d'environ 50 p. 100 de la valeur moyenne. L'élimination de l'ammoniaque préformée (magnésie) est, au contraire, inférieure à la valeur normale moyenne. Si on compare l'excrétion du chien dépancréaté à celle des témoins, l'abaissement est de 0 gr. 19 en valeur absolue et d'environ 40 p. 100 de la valeur moyenne. Il en résulte que l'augmentation s'est faite au profit de l'ammoniaque (dégageable au formol). On trouvera le détail de ces chiffres au chapitre de l'élimination des corps aminés chez notre chien dépancréaté.

Le rapport $\frac{N(NH^3)}{N\ total}$, pour l'ammoniaque totale, est plus élevé de près de trois unités que le rapport moyen normal : 6,90 au lieu de 4,16 p. 100. Au contraire, la valeur de $\frac{N(NH^3)}{N\ total}$ préformée est notablement inférieure à la moyenne normale.

Ainsi, tout se passe comme si une fraction d'ammoniaque moindre qu'à l'état normal se formait au cours des échanges protéiques, et comme si cette fraction s'éliminait dans l'urine, non transformée et à l'état d'azote aminé.

1. Voir p. 40.

III. — *La fonction de neutralisation des acides chez le chien normal et sain.*

Schmiedeberg et ses élèves, notamment Scheblig[1], Golthgens[2], Budel[3], ont créé expérimentalement et étudié une diathèse acide chez le chien. Ils ont procédé par ingestion d'acides minéraux à petites doses, et ont constaté que le chien se défendait bien contre cette intoxication modérée. Cette réaction de l'économie contre la circulation des acides minéraux résultant de leur

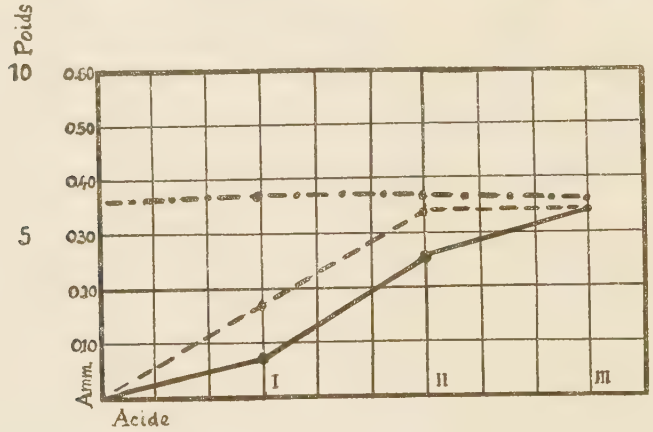

Fig. 2. — Ingestion d'acide chlorhydrique (Chien A).
— . — . — Poids de l'animal; — — — — — Neutralisation moléculaire;
———— Neutralisation expérimentale.

introduction par voie circulatoire ou digestive utiliserait une surproduction ammoniacale. Mais, si l'introduction d'acides dans l'organisme animal se fait à doses suffisantes, elle peut amener des phénomènes toxiques graves et provoquer la mort. Il semble qu'il y ait le plus grand intérêt, au point de vue de la médecine expérimentale, à déterminer la réalité, la nature chimique comme à préciser les limites de cette fonction défensive de neutralisation.

Walter[4], en 1877, avait déjà remarqué que, chez le chien, l'ingestion de petites doses d'acide chlorhydrique était suivie de

1. *Virch. Arch.*, **82**, p. 437.
2. *Zeits. f. phys. Chem.*, **4**, p. 36.
3. *Arch. f. exp. path.*, **33**, p. 79.
4. *Arch. f. exp. Path.*, **57**, p. 148, 1877.

l'apparition d'une plus grande quantité d'ammoniaque dans les urines. Mais il ne put obtenir d'intoxication aiguë avec des doses massives. C'était la première constatation de l'existence de la fonction de neutralisation, que l'École de Schmiedeberg s'est efforcée de mettre en évidence. Les expériences en vue de démontrer le bien-fondé de l'existence d'une surproduction ammoniacale, mécanisme de défense de l'animal contre les acides, ont été nombreuses, mais nous paraissent avoir manqué de la précision indispensable à des recherches portant sur d'aussi faibles augmentations de substances. Aussi, avec notre collaborateur

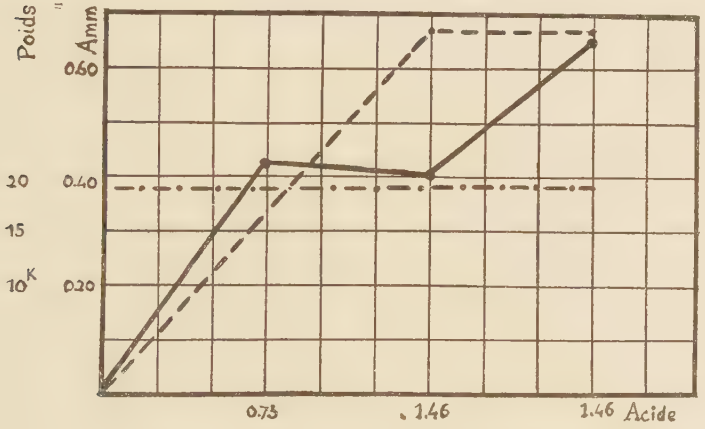

Fig. 3. — Ingestion d'acide chlorhydrique (Chien B).
— · — · — Poids de l'animal; — — — — — Neutralisation moléculaire;
———— Neutralisation expérimentale.

Violle, qui, dans une thèse récente[1], faite sous l'inspiration de Marcel Labbé, a fait des recherches précises et ingénieuses en vue de déterminer les causes de l'intoxication acidosique au cours des diabètes graves, avons-nous cru utile d'entreprendre de nouvelles expériences en vue de vérifier si l'organisme animal (celui du chien) soumis aux ingestions d'acide chlorhydrique éliminait pendant le même laps de temps un supplément de bases volatiles[2].

1. *Thèse* Faculté de Paris, Steinheil, 1910.

2. En présence du nombre et de la complexité des substances qui dans l'urine sont susceptibles de donner des corps dosables comme l'ammoniaque, et évaluables en ammoniaque, sous l'influence de divers réactifs, nous avons cru bon de réunir sous le nom de bases volatiles (évaluées arbitrairement en ammoniaque) toutes

Cette étude précise de la fonction de neutralisation à l'état normal chez deux de nos témoins était indispensable pour déterminer jusqu'à quel point, chez notre animal partiellement dépancréaté, la dite fonction était détruite, affaiblie ou exaltée.

Les résultats de ces expériences ont été publiés par le Pr Dastre à l'Académie des Sciences [1].

En résumé, voici les principaux faits que nous avons observés :

Deux chiens en bonne santé, équilibre corporel et azoté préalablement établis, sont alimentés avec des quantités de viande maigre rigoureusement pesées, uniformes pour chacun d'eux pendant la durée de l'expérience. Après une période qui permet d'établir les constantes d'élimination ammoniacale des deux animaux, on fait ingérer de l'acide chlorhydrique en quantité dosée. Les éliminations urinaires, grâce aux cages dans lesquelles sont placés les animaux, sont recueillies en totalité et dans des conditions de propreté et de conservation (xylol constamment mélangé aux émissions) telles qu'aucune fermentation appréciable ne peut s'effectuer. On dose les bases évaluables en ammoniaque par divers procédés (titrage à la magnésie suivant Folin, avec correction).

Les principaux résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Chien A (*petit*) [2].

PÉRIODES (équilibre azoté)	POIDS	PAR 24 HEURES — ALIMENTATION (viande maigre)	ACIDITÉ urinaire	NH^3 (formol)	NH^3 (magnésie)	NH^3 (aminés)	ACIDE HCl (ingéré)
	kg.	gr.					
N° 1 . .	7,200	350	1,26	0,458	0,395	0,063	0
N° 2 . .	7,400	350	1,11	0,515	0,465	0,050	0,365
N° 3 . .	7,400	350	1,28	0,755	0,655	0,100	0,730
N° 4 . .	7,050	50	0,83	0,487	0,412	0,075	0,730

les substances basiques dégageables de l'urine par les procédés que nous avons employés. Pour la commodité d'interprétation des résultats, nous avons désigné ces bases dans nos tableaux par les rubriques : NH^3 (magnésie), NH^3 (chaux), NH^3 (formol), ces désignations étant arb traires et impliquant expressément la réserve formulée ci-dessus. Nous nous proposons, du reste, de publier prochainement quelques données sur la nature chimique exacte des bases volatiles éliminées dans l'urine du chien.

1. *C. R. Ac. d. Sc.*, **152**, p. 279, 1911.

2. Voir fig. 2, p. 42.

Bases volatiles (en NH^3) éliminées (par 24 heures) en excès dans les différentes périodes :

	TITRAGE formol	TITRAGE magnésie	NH^3 nécessaire pour neutralisation moléculaire de l'acide ingéré
	—	—	—
N° 1	0	0	0
N° 2	+0,057	+0,070	+0,170
N° 3	+0,300	+0,260	+0,34
N° 4	+0,414	+0,340	+0,34

Chien B (*gros*) [1].

		PAR 24 HEURES					
PÉRIODES	POIDS	ALIMENTATION (viande maigre)	ACIDITÉ urinaire	NH^3 (formol)	NH^3 (magnésie)	NH^3 (aminés)	ACIDE HCl (ingéré)
—	—	—	—	—	—	—	—
	kg.	gr.					
N° 1. .	18,900	450	1,34	0,600	0,512	0,088	0
N° 2. .	19,00	450	1,94	1,015	0,937	0,078	0,730
N° 3. .	19,05	450	1,84	1,145	0,910	0,235	0,460
N° 4. .	19,100	100	1,50	0,857	0,802	0,055	1,460

Bases volatiles (en NH^3) éliminées (par 24 heures) en excès dans les différentes périodes :

	TITRAGE formol	TITRAGE magnésie	NH^3 théoriquement nécessaire pour neutralisation moléculaire de l'acide ingéré
	—	—	—
N° 1	0	0	0
N° 2	+0,415	+0,425	0,34
N° 3	+0,545	+0,400	0,68
N° 4	+0,706	+0,651	0,68

Ainsi, l'organisme auquel on fait ingérer un acide minéral comme l'acide chlorhydrique élimine une quantité supplémentaire de bases volatiles telle que, comparée à la quantité d'acide introduite, elle est susceptible de la neutraliser presque exactement au point de vue chimique.

Ces expériences montrent que :

1° Si, à un chien en état d'équilibre azoté et d'élimination basique volatile constante, on fait ingérer de l'acide chlorhydrique en quantités n'altérant pas la santé en apparence, la teneur de l'urine en bases volatiles (titrables au formol ou à la magnésie) augmente. Cette augmentation est proportionnelle à l'ingestion acide, et le rapport des bases et de l'acide est sensiblement le rapport moléculaire;

2° Chez le chien, mis en état d'ingestion azotée insuffisante et

1. Voir fig. 3, p. 43.

de rupture d'équilibre azoté, la même ingestion d'acide provoque la même élimination basique, dans les mêmes proportions moléculaires;

3° La fraction de l'ammoniaque urinaire totale pouvant être considérée comme représentative des acides aminés n'augmente que faiblement au cours des ingestions acides;

4° Au point de vue général, l'influence de l'alimentation carnée sur l'élimination des bases urinaires (volatiles ou titrables au formol) est prépondérante. La part revenant à la désassimilation de l'organisme est très faible.

IV. — *La fonction de neutralisation acide chez un chien partiellement dépancréaté.*

Les expériences que nous venons de résumer montrent, à l'état normal, la réalité de l'existence de la fonction de neutralisation acide, et donnent des vues nettes sur le mécanisme de cette neutralisation. Tout se passe comme s'il s'agissait d'une saturation chimique par l'ammoniaque. La résistance du chien (animal carnivore) à des doses relativement élevées d'un acide à faible poids moléculaire comme l'acide chlorhydrique paraît également prouvée. Les conclusions de Salkowski, Lassar, Walter sont ainsi confirmées, et infirmées celles de Szili[1]. Dans un travail récent, Eppinger et Tedesko[2] attribuent, du reste, comme nous, une résistance relative aux carnivores.

Le chien normal trouve l'ammoniaque nécessaire à la neutralisation des acides dans l'alimentation carnée riche en protéiques. D'après Eppinger et Tedesko, le chien perd l'exercice de sa fonction de neutralisation lorsqu'on le met au jeûne ou qu'on le soumet à une nourriture exempte de protéines, ou d'acides aminés, qui, spécialement en injections sous la peau, sont capables, de même que l'urée, de donner de l'NH^3 à l'instar des matières protéiques.

Ainsi, un chien dépancréaté, qui, dans l'opinion classique, assimile beaucoup moins bien les protéines alimentaires, et a une absorption et un métabolisme azoté consécutifs tout à fait altérés, devrait-il beaucoup moins bien supporter l'intoxication acide.

1. *Pflüg. Arch.*, **115**, 1906.
2. *Bioch. Zeits.*, **16**, p. 207, 1909.

C'est bien là ce qu'aurait trouvé Eppinger[1], qui a conclu qu'avec de faibles doses d'acide chlorhydrique les chiens dépancréatés sont beaucoup plus éprouvés par l'intoxication acide que les chiens sains.

Lépine[2], sans affirmer cette localisation de la fonction de défense antiacide dans le pancréas, considère le fait avancé par Eppinger comme très admissible pour deux raisons : d'abord, comme suite de la dépression produite par l'ablation du pancréas, et parce que les fonctions du foie sont profondément troublées chez le chien dépancréaté[3]. Or, on sait que la production de l'ammoniaque se fait, suivant toute vraisemblance, dans le foie. Malheureusement Eppinger a conclu plutôt sur l'apparence présentée par le chien pancréatique soumis à l'intoxication acide que sur des chiffres précis. Il était nécessaire, suivant la remarque de Lépine, de reprendre l'expérience d'Eppinger en dosant avec toutes garanties de précision l'ammoniaque urinaire.

Voici le procès-verbal de nos expériences d'ingestion acide minérale, chez notre sujet partiellement dépancréaté[4].

V. — *L'épreuve d'acide minéral chez le chien dépancréaté.*

Le 5 mai, on fait ingérer à l'animal dépancréaté 10 centimètres cubes d'une solution d'acide chlorhydrique normal, dilués dans 50 centimètres cubes d'eau. Le tout est incorporé à sa nourriture habituelle par imbibition. L'animal ne montre aucune répugnance, au contraire, à consommer cette viande acide, et cette bonne volonté se maintient jusqu'au bout de l'expérience, même avec des doses d'acide beaucoup plus élevées et plus concentrées. Il en résulte que l'épreuve d'acide n'est pas limitée à un ou deux jours comme la plupart des auteurs l'ont fait jusqu'à présent, mais présente, sans discontinuité ni arrêt, une période de vingt-sept jours, où la dose quotidienne d'acide chlorhydrique a atteint, vers la fin, le chiffre très élevé de 60 centimètres cubes HCl normal, ce qui, en poids, ne représente pas moins de 2 gr. 19 d'acide pur. Le poids moyen de l'animal étant de 4 kilogr. 250 pendant cette

1. *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 5.
2. *Le diabète sucré*, p. 544.
3. Confer. proc.-v. autops., p. 19.
4. Cette partie de l'expérience a été faite en collaboration avec Violle, et les principaux résultats ont été consignés dans une communication du professeur Dastre à l'Académie des Sciences (juillet 1911).

période, nos dernières ingestions d'acide représentent une dose acide de 0 gr. 52 par kilogramme corporel[1].

Moyenne des différentes périodes de l'épreuve d'ingestion d'acide minéral (acide chlorhydrique) chez un chien partiellement dépancréaté.

PÉRIODES préliminaires	POIDS	ALIMENTATION (viande)	ACIDITÉ urinaire	NH^3 (formol)	NH^3 (magnésie)	NH^3 (aminés)	HCl (ingéré)
	—	—	—	—	—	—	—
		gr.		gr.	gr.	gr.	
(27 avril-5 mai).	»	350	»	0,89	0,37	0,52	0
α (5-8 mai) . . .	»	350	»	0,96	0,46	0,50	0,365
β (8-19 mai). . .	»	311	»	0,94	0,53	0,41	0,646
γ (19-30 mai) . .	»	263	»	1,16	0,76	0,40	1,20
δ (30-2 juin) . .	»	309	»	1,13	0,93	0,20	1,75

Bases volatiles (en NH^3) éliminées par 24 heures en excès, dans les différentes périodes :

	NH^3 (formol)	NH^3 (magnésie)	NH^3 (nécessaire pour neutralisation de l'acide)
	—	—	—
Préliminaire.	0	0	0
α	0,070	0,09	0,17
β	0,050	0,16	0,30
γ	0,27	0,39	0,55
δ	0,24	0,56	0,81
Ensemble des périodes.	0,15	0,30	0,45

En réalité, la neutralisation a été meilleure encore et plus rapprochée de la théorie que ne l'indiquent ces moyennes brutes : Il faut tenir compte, en effet, que l'ammoniaque éliminée quotidiennement, en période de nutrition normale, est presque entièrement apportée par l'alimentation du chien[2]. Dans ces conditions, pour avoir l'excès réel d'ammoniaque, il faut calculer et retrancher, pour chaque période la quantité d'ammoniaque magnésie conditionnée par l'alimentation effectivement prise (voir tabl. I, ci-dessus, col. 3).

1. En même temps que le lecteur comparera les résultats obtenus sur notre chien dépancréaté avec ceux que le témoin normal a donnés, il confrontera ces chiffres élevés d'acide, qui n'ont pas déterminé d'intoxication aiguë, avec ceux de Walter. Cet auteur dit avoir obtenu, par voie stomacale, une intoxication mortelle avec 0 gr. 09 d'HCl par kilogramme corporel de lapin. Les expériences de Violle *Thèse*, Paris, 1910 doivent être également consultées à ce sujet. Cet auteur a fixé la dose mortelle par injection, pour le lapin, à 0 gr. 3 d'HCl par kilogramme de poids.

2. Comparer ces résultats expérimentaux avec ceux qu'ont fourni, les témoins, rapportés ci-dessus.

Les chiffres, rectifiés en tenant compte de ces remarques, donnent :

PÉRIODES	NH^3 (magnésie) éliminée (24 heures) en excès	NH^3 nécessaire pour neutralisation de l'acide
α	0,09	0,17
β	0,21	0,30
γ	0,49	0,55
δ	0,62	0,81
Ensemble	*0,35*	*0,45*

Chez notre chien partiellement dépancréaté, on ne constate donc ni suppression ni altération de ce que nous proposons

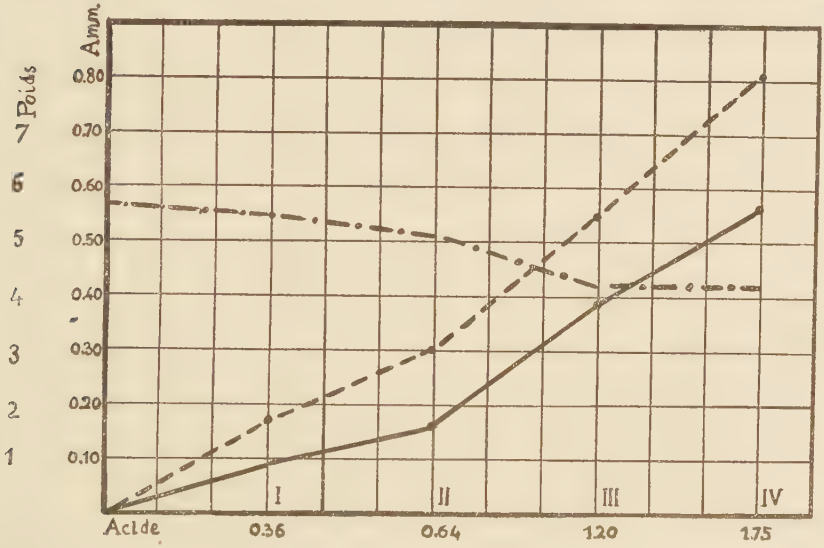

Fig. 4. — Ingestion d'acide chlorhydrique (chien partiellement dépancréaté).
— · — · — Poids de l'animal; — — — — Neutralisation moléculaire;
———— Neutralisation expérimentale.

d'appeler la fonction de neutralisation acide. Des doses d'acide minéral, égales, puis supérieures aux doses d'acide administrées à nos témoins, ont provoqué une saturation chimique aussi bonne qu'à l'état normal. Si on envisage ce processus comme une réaction de défense, notre chien dépancréaté a conservé cette fonction intacte.

En apparence, tout au moins, notre sujet a donc aussi bien résisté à l'intoxication chronique par un acide minéral qu'un chien bien portant.

En réalité, cet effort imposé à l'animal contre l'intoxication l'a plus atteint qu'un chien normal.

Les ingestions acides chez nos chiens normaux n'ont provoqué aucune dénutrition sensible et leur poids est resté constant. Notre sujet dépancréaté a, au contraire, pendant l'épreuve d'acide, éprouvé une perte totale de poids de 1.450 grammes, soit une moyenne de perte quotidienne de 51 gr. 70. Dans la période antérieure, de même longueur, sa perte totale n'avait été que de 350 grammes, soit en moyenne quotidienne 14 grammes seulement de perte. Sa dénutrition du fait de l'acide a donc été considérable. Les chiffres que nous avons donnés par ailleurs[1] attestent que sa nutrition azotée a beaucoup souffert. Le coefficient d'utilisation azotée a atteint une des valeurs les plus basses qu'il ait présentée dans l'expérience, soit 61,92 p. 100. Dans la période précédente (échanges nutritifs purs), le coefficient d'utilisation azotée s'était maintenu, en moyenne, à 75,50 p. 100, soit une valeur supérieure de 13,58 p. 100.

Par contre, pour trouver l'ammoniaque libre nécessaire à la neutralisation de l'acide, l'animal a légèrement amélioré la qualité de ses échanges azotés. Avec l'apparition croissante, sous l'influence de l'acide chlorhydrique, d'ammoniaque (magnésie), on observe une diminution parallèle de l'azote aminé. De 0 gr. 52, moyenne de la période préliminaire, l'ammoniaque (aminés) passe, en décroissant régulièrement, à 0 gr. 20 de moyenne quotidienne éliminée. Cet écart de 0 gr. 32, si on le calcule en glycocolle, ne correspond pas à moins de 1 gr. 41 d'acide aminé. Rien de semblable n'a été observé chez le chien normal, dont la fraction aminée de l'azote urinaire est restée constante sous l'influence de l'acide. La fonction de désamination, dont nous avons, par ailleurs, apprécié la lésion chez notre animal dépancréaté a donc, sous l'influence de l'acide, repris une valeur sensiblement comparable à celle que nous avons constatée, en période normale, chez le chien normal.

Il a été signalé qu'en injection sous la peau, les acides aminés sont, à l'instar et à l'égal des protéiques, utilisés à la neutralisation des acides par l'animal intoxiqué au moyen de ces agents. Tout, dans notre expérience sur l'animal dépancréaté, s'est passé comme si l'animal avait organisé de lui-même cette défense

1. Voir le chap. : Échanges azotés en général, p. 34.

contre l'intoxication en utilisant mieux ses acides aminés. C'est une présomption que la défense de l'organisme contre l'intoxication acide peut se faire par un processus analogue.

*
* *

En résumé, notre chien dépancréaté, lorsqu'on l'a sollicité par une intervention adéquate, en l'espèce une intoxication acide, a été capable de faire une surproduction d'ammoniaque, comme le fait un chien normal. Des résultats de cette expérience, on peut dégager la notion que l'activité fonctionnelle du foie n'a été que partiellement touchée chez notre animal. La production d'urée est restée sensiblement la même que chez l'animal normal. Ces constatations ne paraissent pas entièrement s'accorder avec les résultats de l'examen histologique qui tend à conclure à un certain degré de dégénérescence de la cellule hépatique. Mais nous devons noter que cette dégénérescence a pu notablement croître lors des intoxications auxquelles l'animal a été ultérieurement soumis.

CHAPITRE IX

L'AZOTE AMINÉ ET LE MÉTABOLISME NORMAL DES ACIDES AMINÉS. LA FONCTION DE DÉSAMINATION CHEZ UN CHIEN DÉPANCRÉATÉ

L'évaluation des acides aminés dans l'urine n'était possible, il y a peu d'années encore, que par des procédés compliqués, exigeant plusieurs dosages consécutifs, beaucoup de temps et de soins. Aussi les dosages en série étaient-ils extrêmement rares. Quant aux dosages isolés, ils manquent de valeur à cause de la variabilité dans l'élimination quotidienne de ces substances. Seules les moyennes ont une valeur physiologique. Dans les urines de chien, nous ne connaissons guère que les dosages que nous y avons nous-même pratiqués dans des conditions spéciales d'expérimentation [1].

Depuis que le procédé de dosage de l'ammoniaque au formol (procédé Ronchèse-Sörensen) a été proposé, sa facilité et sa rapidité ont séduit les expérimentateurs. Un grand nombre de recherches ont été faites pour déterminer la valeur réelle de ses indications. On s'est aperçu ainsi que le procédé au formol ne fournit pas exactement l'ammoniaque préformée (supposée à l'état de sel ammoniacal). Le formol décompose, en outre, d'autres substances donnant aisément leur azote sous forme d'ammoniaque. En l'espèce, ce sont, avant tout, les acides aminés de l'urine qu'on a reconnu être décomposés *in vitro* par le formol, avec mise en liberté d'ammoniaque correspondant à leur groupe aminé. De ces remarques, on peut déduire un procédé pratique donnant une mesure proportionnelle de la quantité d'acides aminés contenus dans une urine par l'ammoniaque que le formol est

1. Henri Labbé : *Thèse*, Paris, 1910.

susceptible d'y dégager. Si, en effet, on compare les résultats de ce dosage à celui d'un autre procédé ne donnant sensiblement que l'ammoniaque préformée, en retranchant le second du premier, on obtient un chiffre qui mesure proportionnellement l'azote aminé :

$$NH^3 \text{ (formol)} - NH^3 \text{ (magnésie)} = NH^3 \text{ (aminés)}$$
$$NH^3 \text{ (aminés)} \times 0{,}823 = N \text{ (aminés)}.$$

Ce procédé est passible d'un certain nombre de critiques[1]. Mais, en somme, ses causes d'erreur paraissent assez constantes et assez systématiques. Aussi le considérons-nous comme susceptible de donner des moyennes de série d'une grande valeur avec la technique qui a été décrite d'autre part. Nous l'avons appliqué sur la plus large échelle à l'étude des échanges azotés spécialement aminés. Nous exposons ci-dessous les résultats expérimentaux que nous avons comparativement obtenus sur des témoins normaux et notre sujet d'expérience.

I. — *Les aminés chez les témoins normaux.*

Chez le chien normal, l'élimination des acides aminés paraît dépendre surtout de l'alimentation :

ANIMAUX	POIDS	MOYENNES N aminé (24 h.)	ALIMENTATION viande maigre
	kg.	gr.	gr.
Chien A.	7,2	0,053	350
Chien B (1911).	18,9	0,072	450
Chien n° 2 (témoin) . . .	8,0	0,070	350
Chien B (1908).	18,8	0,066	400
Ensemble	10,5	0,065	387

La moyenne normale d'élimination à laquelle nous comparons nos résultats chez l'animal dépancréaté est donc comprise, pour une alimentation de 350 grammes de viande maigre, entre 0 gr. 06 et 0 gr. 07 par vingt-quatre heures.

1. H. Malfatti : *Loc. citat.*

II. — *Les aminés chez le chien dépancréaté.*

(*Période des échanges nutritifs purs.*)

	ALIMENTATION viande maigre	N AMINÉ (24 heures)
	—	—
Ensemble de la période	350 gr.	0,31 gr.
1re partie	id.	0,24
2e partie	id.	0,43

Ainsi, chez notre animal dépancréaté, l'azote aminé a été éliminé avec un excès journalier moyen de 0 gr. 25, soit 416 p. 100 de la quantité normale.

A mesure que l'animal avance dans la période des échanges nutritifs purs, il modifie de plus en plus la qualité de ses échanges azotés, et, dans la deuxième partie de cette période, il élimine quotidiennement 0 gr. 43 de N aminé. Cela représente un peu plus de sept fois la quantité de N aminé éliminée par un témoin normal dans les mêmes conditions d'alimentation.

La même modification subsiste-t-elle dans le rapport de l'azote aminé à l'azote total urinaire?

En d'autres termes, chez notre animal dépancréaté, la fraction d'azote aminé entrant dans le total de l'azote excrété est-elle plus considérable qu'à l'état normal? Les chiffres ci-dessous répondent à la question :

ANIMAUX		$\frac{\text{N AMINÉ}}{\text{N TOTAL}}$
		—
Témoin normal		0,94 p. 100
Chien dépancréaté	1re partie de la période.	2,22 —
	2e partie, ...	4,00 —
	Ensemble	3,45 —

La proportion d'azote aminé dans l'azote total est, en moyenne, environ quatre fois plus forte pour l'animal dépancréaté que pour le témoin.

* * *

Cette constatation expérimentale d'un fort excès dans l'élimination des acides aminés chez notre sujet dépancréaté est à rapprocher d'une observation de Bergell et de Blumenthal[1] qui

1. *Pflüg. Arch.*, 1904, **103**, p. 617.

ont noté, dans l'urine de chiens dépancréatés, la présence de tyrosine. Ces auteurs en concluaient que la nutrition chez le chien dépancréaté était altérée, et bien plus profondément modifiée que chez le simple inanitié [1].

Tout s'est donc passé, chez notre sujet, comme si, dans la période des échanges nutritifs purs, il avait été en proie à une dyscrasie acide. La digestion des protéiques alimentaires fournissant, par dégradation, à notre animal dépancréaté environ même quantité des mêmes acides aminés qu'à notre témoin, le chien lésé était impuissant à les métaboliser et les excrétait par voie urinaire, alors que, dans l'urine du chien normal, il n'en passait que des traces.

Ce trouble massif des échanges azotés révèle l'altération de la fonction de désamination. Par ce mot, il faut entendre l'ensemble des processus, encore peu connus, par lesquels l'organisme, poussant plus loin l'utilisation des acides aminés, sépare la molécule grasse ou aromatique de ses groupements aminés qui suivent le sort ultérieur de l'ammoniaque. C'est là une question nouvellement mise à l'étude [2]. Peut-être, de son éclaircissement et des constatations expérimentales que nous avons faites sur des animaux sains et un chien dépancréaté (expériences que nous nous proposons de renouveler), sortiront des précisions nouvelles sur le rôle que peuvent jouer les acides aminés dans la dyscrasie acide qui accompagne si fréquemment les diabètes graves, affections qu'on a proposé maintes fois de rattacher anatomiquement et fonctionnellement à des lésions du pancréas.

1. Voir, au sujet de l'influence de l'inanition sur l'excrétion ammoniacale, notre expérience sur les échanges nutritifs d'un chien mort par le jeûne ; in *Thèse*, Paris, 1909, p. 69 et suiv.

2. Consulter à ce sujet : E. Lambling, *Précis de Biochimie*. Masson, 1910, p. 300 et suiv.

CHAPITRE X

INGESTION DES ACIDES AMINÉS

Épreuve du glycocolle.

I. — Ingestion de glycocolle chez le témoin.

Les résultats moyens de l'épreuve qui a duré quinze jours sont les suivants (par 24 heures).

	INGESTION	ACIDITÉ (en So^4H^2)	N (aminé)	N aminé / N total	RAPPORT azoturique	RÉACTION Gehrardt
	—	—	—	—	—	—
	gr.			p. 100		
Pendant .	2,8	0,44	0,16	1,14	88,1	Fortement positive.
Avant et après .	0	0,51	0,18	0,94	87,7	Négative avant.

II. — Ingestion de glycocolle chez le chien dépancréaté.

Pendant .	2gr	0gr50	0gr31	4,20	75,7	Faible et parfois nulle.
Avant et après .	0	0,43	0,13	1,79	82,2	Faible.

Ainsi, le chien normal, sous l'influence du glycocolle, n'a modifié en rien ses échanges. Son acidité urinaire a été légèrement abaissée et la proportion d'azote aminé éliminé par les urines, n'a pas été augmentée. Cette proportion est restée sensiblement la même que pour la période d'échanges nutritifs purs : Tout s'est passé comme si l'animal utilisait complètement l'acide aminé qui lui a été offert.

Chez notre chien dépancréaté, les résultats sont différents. L'animal est sensible à l'ingestion d'acide aminé; il se montre incapable de les utiliser comme le chien normal et il élimine

inaltérée une fraction notable du glycocolle qui lui est offert. En supposant que l'excès d'N aminé éliminé est dû à l'apport de glycocolle, on calcule que cet excès correspond à 0 gr. 90 de glycocolle, soit près de 50 p. 100 de la quantité ingérée. Tout s'est passé comme si notre chien dépancréaté ne pouvait utiliser (désaminer) qu'une faible quantité d'acides. L'acidité urinaire de notre sujet dépancréaté a très légèrement monté pendant l'épreuve, à l'inverse de ce qui a eu lieu chez le témoin.

En outre, le glycocolle a agi, chez le témoin normal, comme une substance nettement cétogène[1]. Ce chien a présenté, en effet, au cours de l'épreuve, une réaction de Gehrardt très nette et assez forte. Avant l'épreuve, la réaction de Gerhardt était négative. Elle est redevenue depuis négative chez ce chien. Chez le sujet dépancréaté, qui, au cours de son existence, a eu constamment un certain degré d'acidose, avec réaction de Gehrardt, présentant des alternative d'intensité et de faiblesse, le glycocolle ne paraît pas avoir eu un pouvoir cétogène ; la réaction de Gerhardt était beaucoup plus forte avant et après les jours de l'épreuve, et, pendant ces derniers, elle a presque complètement disparu.

*
* *

Nous pouvons chercher à éclairer l'interprétation de nos résultats expérimentaux par les recherches qu'ont effectuées les auteurs sur ce sujet.

Satta, chez un chien dépancréaté, ne trouve aucune anomalie constante dans la proportion de la fraction aminée de l'urine. Il en fut de même dans un cas de diabète humain.

Par contre, Abderhalden[2] trouve, dans l'urine d'un artério-scléreux, myocarditique diabétique, une proportion appréciable de tyrosine. L. Mohr[3], dans de nombreux cas de diabète, isole de l'urine de la β-naphtaline-sulfo-glycocolle. Mais, en somme, les quantités trouvées, d'après V. Noorden[4], ne seraient guère plus importantes que celles qu'avaient déjà isolées Embden et Reesse[5], au laboratoire de V. Noorden, dans des urines normales. Chez

1. *Hofm. Beitr.*, **6**, 1, 1904 et 376, 1905.
2. *Zeit. phys. Chem.*, **44**, p. 40, 1905.
3. *Zeit exp. Path. u. Therap.*, **2**; 665, 1906.
4. *Path. Stoffwech.*, 1907.
5. *Hofm. Beitr.*, **7**, 411, 1905.

un chien pancréatico-diabétique, L. Mohr aurait, après ingestion provoquée de leucine, isolé une substance azotée, qu'il considère comme une leucine-peptide, mais ce fait ne paraît pas bien prouvé.

Au point de vue de l'aptitude des acides aminés à provoquer une acidose en se comportant comme des générateurs des corps acétoniques, la question, tout en étant plus avancée, est loin d'être encore définitivement tranchée.

En 1900, L. Schwartz, Embden, Baër et Blum en 1906, ainsi que Borchardt et Lange, ont cherché à savoir si les amino-acides peuvent donner naissance à de l'acide o-butyrique. On a reconnu que quelques amino-acides peuvent donner naissance à de l'acide o-butyrique, mais que le plus grand nombre serait impuissant à produire ce résultat.

Il se trouverait même de tels, parmi les amino-acides, qu'ils ralentissent l'élimination des corps acétoniques. A ces derniers (qui partagent du reste cette propriété avec quelques acides gras) on a donné le nom de substances anticétogènes.

Embden et Almagra ont notamment vu qu'à 37 degrés, le foie du chien, par affusion sanguine, donne de l'acétone qu'on retrouve dans le sang à la sortie. Mais il s'en produit beaucoup plus si on fait arriver dans le sang des acides aminés ou gras. Embden considère maintenant, que, dans ces conditions, c'est uniquement de l'acide diacétique qui se forme (réaction de Gehrardt).

Baër et Blum ont expérimenté dans le même sens sur un chien phloridzique. Mais V. Noorden fait remarquer que toutes ces expérimentations n'ont été faites que pendant un jour, laps de temps trop court et qui peut être une cause d'erreur considérable. Il faudrait faire de semblables épreuves sur un laps de trois jours, au moins.

Parmi les acides aminés, le glycocolle a été généralement considéré comme non formateur d'acide o-butyrique ou diacétique. Nous donnons ci-dessous un tableau récapitulatif des résultats des auteurs qui ont expérimenté avec cet amino-acide :

		BAER ET BLUM			
	EMBDEN			BERCHARDT	MOHR
GLYCOCOLLE	foie de chien	Diabétique	Chien	(viande)	(jeûne)
»	—	—	—	—	+

Il résulte de ces diverses observations que le glycocolle a été provisoirement placé au rang des substances anticétogènes à côté de l'acide lactique (Satta), quoique Weintraud ait trouvé pour ce dernier acide des résultats contradictoires. Nous avons expérimenté l'action de l'acide lactique sur notre chien dépancréaté et on trouvera plus loin nos résultats[1].

1. Voir pages 60 et suiv.

CHAPITRE XI

INGESTION DES OXY-ACIDES, ACIDES GRAS ET DÉRIVÉS

Épreuve de l'acide lactique.

I. — L'acide lactique chez le témoin.

Voici les résultats que nous a donnés l'épreuve d'ingestion d'acide lactique à haute dose, 15 grammes par jour, chez l'animal témoin :

Moyennes.

	INGESTION	ACIDITÉ (So^4H^2)	N aminé	N aminé / N total	RAPPORT azoturique	N (magnésie) / N total (Gehrardt)
	—	—	—	—	—	—
	gr.	gr.	gr.			
Pendant, .	15	0,60	0,075	0,78	74,0	13,1
Avant et après. .	0	0,53	0,10	0,41	89,9	4,02

II. — L'acide lactique chez l'animal dépancréaté.

Voici les moyennes de l'épreuve pratiquée à doses égales offertes (la quantité réellement absorbée est un peu inférieure), chez notre sujet :

	gr.	gr.	gr.			
Pendant. .	13	0,56	0,14	1,90	66,6	8,21
Avant et après. .	0	0,43	0,13	1,79	82,2	3,36

*
* *

D'après les auteurs qui ont expérimenté récemment l'acide lactique, cet oxy-acide se comporterait généralement comme

anticétogène (Satta [1]). Voici d'ailleurs le tableau que donne Magnus Lévy [2], des résultats obtenus par divers expérimentateurs avec l'acide lactique :

	POUVOIR CÉTOGÈNE		
	Schwartz	Embden	Baër et Blum
Acide lactique	—	»	—

Nous n'avons pas observé cette diminution sur l'animal normal. La réaction de Gehrardt, conditionnée par l'ingestion précédente de glycocolle, a persisté chez lui sans variation appréciable.

Chez le chien dépancréaté, au contraire, la réaction de Gehrardt a été très faible en valeur absolue et manifestement inférieure à la teinte assez intense présentée les jours précédents.

En résumé, chez notre sujet normal, l'acide lactique a agi comme cétogène, ou du moins comme indifférent, et, chez notre sujet dépancréaté, comme nettement anticétogène.

L'azote aminé n'a été influencé dans l'un ni l'autre cas, et le rapport de l'azote aminé à l'azote total est resté sensiblement le même. Le rapport azoturique, au contraire, a subi, dans les deux cas, une diminution manifeste. Cette diminution dans la formation de l'urée n'a pas eu lieu au profit de l'azote aminé.

S'est-elle exercée au profit de l'ammoniaque urinaire vraie? Les rapports de l'azote ammoniacal à l'azote total montrent qu'il en est bien ainsi, chez le chien normal comme chez le chien dépancréaté. Mais les augmentations absolues d'ammoniaque préformée sont faibles, et seraient insuffisantes à assurer la saturation pure et simple de l'acide lactique ingéré. Ce cas est tout à fait comparable à celui de l'ingestion d'acide butyrique, que nous discutons ensuite. L'organisme se défend d'abord en brûlant la molécule organique. L'excès non comburé paraît seul éliminé à l'état de sel ammoniacal. Cet excès a été sensiblement le même pour les deux animaux : soit 1 gr. 34 d'acide lactique, environ dix pour cent du total, chez le chien normal comme chez notre animal dépancréaté (calculé d'après les excès d'ammoniaque urinaire et la formule de saturation de l'acide lactique : 1 gramme d'ammoniaque équivaut à 6 gr. 42 d'acide lactique).

Les auteurs qui ont expérimenté sur les oxyacides ont trouvé

1. *Loc. citat.*
2. In : *Ergebnisse d. inn. Med.*, 1908.

(M. Lévy) qu'un chien de 3 kilogrammes brûle 8 à 9 grammes d'acide o. butyrique. Sur 12 grammes, 2 gr. 1 passent seulement dans l'urine : donc 9 gr. 9 ou 3 gr. 3 par kilogramme seraient complètement oxydés [1]. L'acide lactique, comparable à l'acide butyrique comme type d'oxyacide, a donc été sensiblement mieux utilisé chez notre animal dépancréaté.

Notons enfin que, sur la nutrition générale et spécialement la nutrition azotée, l'acide lactique, sans avoir un pouvoir toxique élevé, puisque nos animaux, tant normal que dépancréaté, en ont supporté des doses élevées, jouit d'un pouvoir altérant manifeste.

La moyenne de l'azote total urinaire est tombée pour le témoin de 13 gr. 89 à 9 gr. 44 pendant la période d'ingestion lactique. Chez l'animal dépancréaté, on a une moyenne d'azote total de 7 gr. 07, alors que la moyenne de la période des échanges nutritifs purs est de 10 gr. 99. L'utilisation azotée, en période d'ingestion lactique, tombe en même temps de 87,60 à 72,41 p. 100. C'est une diminution considérable qui traduit une intoxication grave. La perte de poids a été, au reste, de plus de 100 grammes par jour, tandis qu'à la période des échanges nutritifs purs, elle ne dépassait pas 13 à 14 grammes.

Épreuve de l'acide butyrique.

A notre animal dépancréaté partiellement, nous avons fait ingérer, pendant quatre jours consécutifs, une moyenne de 5 gr. 70 d'acide butyrique normal [2]. Les résultats moyens sont consignés dans le tableau suivant :

	INGESTION	ACIDITÉ (So^4H^2)	N aminé	N aminé / N total	N (magnésie) / N total	RAPPORT azoturique	GEHRARDT et acétone
	—	—	—	—	—	—	—
	gr.	gr.	gr.				
Pendant.	5,7	0,42	0,16	2,09	8,55	87,32	Acide diacétique beaucoup plus net que dans les périodes précédentes. Augmentation très nette de l'acétonurie.
Avant. .	0	0,43	0,13	1,79	3,36	,20	Gehrardt faible Acétonurie très faible.

1. Schwartz : *Arch. exp. path.*, 40, p. 145.
2. Ingestion réelle.

L'ingestion d'acide butyrique, type d'acide gras pouvant servir à réaliser l'intoxication acide organique, nous a amené à constater, chez notre sujet, l'apparition de certains faits intéressants.

A l'inverse de l'acide lactique, l'acide butyrique, d'après les nombreux auteurs qui l'ont expérimenté à ce point de vue, serait nettement cétogène. Si, en effet, on considère que, avec beaucoup de vraisemblance, l'acide o-butyrique peut provenir dans l'organisme d'un générateur tel que l'acide butyrique, il n'y a rien d'anormal à constater, par ingestion d'acide butyrique, l'élimination en excès d'acide cétonique. La β-oxydation, par laquelle on peut expliquer aisément la formation d'acide o-butyrique à partir de l'acide butyrique, est effectivement un processus dont l'organisme se sert fréquemment [1] :

$$CH^3.\underset{\beta}{CH^2}.CH^2.COOH + O = CH^3.CHOH.CH^2.COOH.$$

En fait, cette oxydation paraît facile à réaliser, puisque c'est quelquefois par 58 kgr. et par vingt-quatre heures que l'organisme humain peut produire l'acide β-o-butyrique (Magnus Lévy).

Voici, à ce sujet, le résumé de quelques observations directes chez l'homme.

En 1899, Rumpf a signalé la présence d'acide o-butyrique chez un diabétique après ingestion d'acide butyrique.

Geelmuyden [2] trouva, en 1897, une augmentation de l'acétonurie par l'ingestion de beurre. Il en conclut à la possibilité de provoquer l'acétonurie par les graisses du beurre, riches en acides gras bas et liquides.

Léo Schwartz et Loeb établirent ensuite, par des expériences d'ingestion provoquée la possibilité pour l'acide butyrique d'être, chez l'homme, un générateur d'acide oxybutyrique. Voici les meilleurs résultats que ces auteurs ont obtenus :

Pendant trois jours, une ingestion de 16-20 grammes de butyrate de soude a donné 16 gr. 08 par jour d'acide cétonique, calculé en acide β-o-butyrique.

1. Knoop : *Hofm. Beitr.*, 6, p. 150, 1905 ; et Embden : *Hofm. Beitr.*, 8, p. 129.
2. *Zeit. phys. Ch.*, 23 et 26.

Depuis, bien d'autres auteurs ont expérimenté le butyrate de soude. Citons notamment Schwartz, Geelmuyden, Shann et Philippsohn, Baumgarten et Popper, Embden, Joslin.

Suivant Magnus Levy, ces résultats pourraient être généralisés et on peut prévoir que tous les corps à nombre pair d'atomes de carbone sont susceptibles de donner des corps cétoniques par la β-oxydation :

$$C_{2x}.C.C.C.COOH = C_{2x}.C.C\begin{vmatrix}\\O\end{vmatrix}.C.COOH$$

Voici, en résumé, le tableau des auteurs qui ont attribué, expérimentalement, le pouvoir cétogène à l'acide butyrique normal :

	Schwarz.	Embden.	Baër et Blum.	Loeb et Rumpf.
Acide butyrique normal	+	+	+	+

(+ indiquant l'apparition ou l'augmentation des corps acétoniques.)

Semblable pouvoir cétogène est-il expérimentalement constatable chez l'animal diabétique par lésion incomplète du pancréas? Notre expérience montre nettement l'influence cétogène de l'acide butyrique. Notre sujet, qui, d'un bout à l'autre de sa survie, n'a présenté qu'une acidose très faible, difficile ou même impossible à constater certains jours, a eu, pendant l'épreuve d'ingestion d'acide butyrique, une réaction de Gerhardt intense. La réaction de Lieben, et celle de Legal décelant l'acétone, ont été également beaucoup plus intenses que dans les périodes précédentes.

D'autre part, l'acide butyrique a été, pour la partie absorbée réellement par l'intestin, transformé ou brûlé dans l'organisme. L'acide butyrique, facteur type d'acidose organique, ne s'est éliminé que pour une faible part, par la voie urinaire. Il n'a provoqué, en tout cas, par une neutralisation directe du genre de celle que nous avons mise en évidence dans l'intoxication chlorhydrique, qu'un très faible excès dans l'élimination de l'ammoniaque. Le relèvement du rapport $\frac{N\,(magnésie)}{N\,tot}$ a été important, il est vrai, mais il est dû aussi à la diminution de N tot, conséquence directe de la perturbation des échanges amenée par l'intoxication. Si, comme pour l'acide lactique, on calcule la quantité d'acide butyrique susceptible d'être neutralisée par cet excès

d'ammoniaque, elle ne dépasse pas 1 gr. 88, évalué en oxyacide (1 d'ammoniaque = 6,28 d'acide butyrique).

Quant à l'action pernicieuse exercée par l'acide butyrique sur les échanges généraux de notre animal, elle est considérable. L'azote total diminue, dans cette période, de 10 gr. 99 à 7 gr. 63 soit 30,6 p. 100 de sa valeur initiale, et l'utilisation azotée passe brutalement à 61,92 p. 100, atteignant la plus basse valeur qu'elle ait présentée pendant l'expérience. Cependant, la perte de poids pendant cette période n'a pas été considérable. Cela tient probablement à ce que l'expérience a été faite au moment où l'animal, avec son maximum de résistance, avait atteint un plateau d'équilibre azoté et corporel. La dénutrition s'est accélérée presqu'aussitôt après.

Épreuve de l'acétone.

A notre sujet dépancréaté, nous avons fait ingérer, pendant quarante-huit heures, des doses élevées d'acétone.

Les résultats moyens obtenus sont consignés ci-dessous :

	INGESTION	ACIDITÉ (SO^4H^2)	N aminé	N aminé / N total	N (magnésie) / N total	RAPPORT azoturique	GEHRARDT et acétone
	gr.	gr.	gr.				
Pendant .	11,32	0,39	0,12	1,94	6,78	86,70	Diacéturie très nette. Acétonurie très notablement augmentée.
Avant . .	0	0,43	0,13	1,79	3,36	82,80	Diacéturie faible. Acétonurie faible.

L'animal, en apparence, a supporté cette ingestion d'acétone sans grands inconvénients. Aucune variation dans l'azote aminé et dans le rapport de l'azote aminé à l'azote total ne sont à signaler; le rapport azoturique est normal; mais l'utilisation azotée s'abaisse encore et tombe à 66,70 p. 100. En même temps, l'animal maigrit de 250 grammes en quarante-huit heures, ce qui est la plus forte proportion observée.

Le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total reste toujours beaucoup plus élevé que dans la période des échanges nutritifs purs. C'est l'indice d'une acidose plus marquée. De fait, la réaction de Gehrardt est beaucoup plus nette, sans être intense, et la quantité d'acétone a notablement augmenté. Voici, comme exemple, le résultat d'un dosage : acétone urinaire par 24 heures (16 juin) : 0 gr. 06.

*
* *

L'acétone serait, pour l'organisme, un corps relativement peu assimilable. Cette substance est mal brûlée chez les sujets normaux, et les auteurs qui l'ont précédemment expérimenté ont constaté que, chez le chien au jeûne, ou chez le chien intoxiqué par la phloridzine, ou chez l'animal dépancréaté (pancréas-diabétique), l'acétone n'est pas plus mal brûlée qu'à l'état normal. L'acétone se sépare ainsi bien nettement de ses deux générateurs : l'acide o-butyrique et l'acide acétyl-acétique, qui sont beaucoup moins bien brûlés dans les états pathologiques conditionnant, chez l'homme comme chez l'animal, une acidose plus ou moins marquée (jeûne d'hydrates de carbone, diabète naturel ou expérimental). Ce serait, d'après Magnus Lévy, surtout dans les diabètes graves avec acidose que le pouvoir d'oxydation organique serait troublé.

Voici, d'après Magnus Lévy, la quantité que Schwarz a trouvée, pour les trois corps acétoniques dans l'urine, après ingestion d'acide o-butyrique chez le chien dépancréaté[1] :

	INGESTION	URINE		
	Acide o-butyrique	Acide o-butyrique	Acide diacétique	Acétone
	—	—	—	—
Chien normal. . . .	10	—	0	0
Chien dépancréaté .	10	—	+	0,213

Schwarz[2] a fait des ingestions d'acétone chez le chien. Il a trouvé, pour cette substance, une très mauvaise combustion, mais la majeure partie s'en va dans l'air expiré :

QUANTITÉS d'acétone	URINE trouvée p. 100	URINE + AIR EXPIRÉ trouvé p. 100
	—	—
35mmgr par K. c.	0	18
45	0	
202	0,4	52,61
271 — 805	1,1 — 1,5	
1.600 — 2.100	4,7	76,9

Chez notre animal dépancréaté, l'acétone a nettement apparu.

1. Von Noorden a reproché globalement à toutes ces épreuves de n'avoir été faites que pendant un jour.
2. *Arch. exp. path.*, 40, p. 185.

Nous donnerons les dosages d'acétone dans un mémoire ultérieur, mais dès à présent nous pensons qu'elle a été sensiblement aussi bien brûlée que chez le chien normal[1].

Quant à l'acide diacétique il a notablement augmenté dans l'urine de notre chien. L'acétone s'est donc comportée, dans ce cas, comme si elle était douée d'un pouvoir cétogène.

C'est le résultat que Schwarz a trouvé également pour le chien dépancréaté.

Geelmuyden[2] a donné des chiffres d'élimination un peu plus élevés.

* * *

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher les résultats de nos épreuves comparées d'ingestion d'acide gras et d'oxyacide sur un témoin normal et notre sujet dépancréaté des expériences d'intoxication par injection que Desgrez[3] et ses collaborateurs, puis Violle, ont successivement exécutées sur un herbivore comme le lapin.

D'après Desgrez[4], la toxicité de l'acide lactique (par injection) est de 1 gr. 095 environ par kilogramme corporel d'animal vivant. Il en résulte que, pour le témoin de nos expériences (pesant 7 kilogrammes en moyenne), la dose mortelle d'acide lactique eût été de 8 gr. 21 environ. Or, ce sujet a ingéré, sans inconvénients apparents, 15 grammes d'acide, soit le double de la dose mortelle par injection. Quant à notre animal dépancréaté, qui, à ce moment, ne pesait que 4 kilogrammes, il a fort peu souffert, en apparence, d'une ingestion de 13 grammes d'acide lactique, soit près de 3 gr. 3 d'acide par kilogramme corporel.

Les faits sont du même ordre avec l'acide butyrique, dont la toxicité (par injection), déterminée par Desgrez, est bien plus grande encore, puisque la dose mortelle dans ces conditions est seulement de 0 gr. 329 par kilogramme corporel de lapin.

Or, notre sujet dépancréaté a absorbé, sans accidents appa-

1. Confer. : Dosage d'acétone, p. 65.

2. *Zeit. phys. Ch.*, 23, p. 431.

3. Desgrez et Adler : *C. R. Ac. Sc.*, 16 novembre 1903. — Desgrez et Mlle Guende : *C. R. Ac. Sc.*, 29 mai 1905. — Desgrez : *C. R. Ac. Sc.*, 27 mars 1905. — Desgrez et Saggio : *C. R. Soc. Biol.*, 3, p. 288, 1907.

4. Desgrez a également recherché la toxicité de l'acétone, de l'acide diacétique et de l'acide β-oxybutyrique. La toxicité de l'acétone est la plus faible, celle de l'acide oxybutyrique, la plus élevée.

rents, 5 gr. 7 d'acide butyrique, soit 1 gr. 4 d'acide par kilogramme corporel.

Ces faits sont à rapprocher de ceux que nous avons établis pour la toxicité des sels ammoniacaux par ingestion, qui est beaucoup plus faible que n'est leur pouvoir toxique par injection. Sans doute en est-il ainsi parce que, dans le cas de l'ingestion acide, le milieu intestinal, puis le milieu hépatique, sont susceptibles d'annihiler les substances toxiques dans une certaine mesure par dégradation ou peut-être même neutralisation, éthérification chimiques[1]. Nous pensons qu'on peut trouver là une preuve que le milieu intestinal et l'activité hépatique de notre animal dépancréaté avaient gardé une partie de leur activité. En fait, ils se sont aussi bien employés à cette défense naturelle qu'ont pu le faire les organes du témoin.

Le fait, pour nous extrêmement intéressant, que Desgrez et Mme Guende ont mis en évidence, serait les atteintes considérables portées à la nutrition et aux échanges minéraux des animaux en état de dyscrasie acide, tant minérale qu'organique. Violle y a ajouté cette notion intéressante que les échanges nutritifs sont vraisemblablement aussi touchés au cours des dyscrasies acides expérimentales.

Nos expériences de dyscrasie acide, provoquées chez un animal en état de moindre résistance par enlèvement du pancréas, confirment et accentuent ces constatations. C'est, en effet, les chiffres le montrent, une dénutrition intense que les ingestions d'acide, tant minéral qu'organique, ont provoquée chez notre sujet.

1. C'est là une idée que nous avions suggérée à notre collaborateur Violle, partant de l'hypothèse que toute molécule d'acide organique avait une toxicité due à la fonction chimique, à laquelle s'ajoutait la toxicité spécifique de la molécule. Il en résulterait, si cela était exact, que les différents sels ou les différents éthers d'un acide déterminé seraient bien moins toxiques que l'acide libre lui-même. Les premiers essais de vérification sont des plus intéressants (*Thèse* Violle, 1910, p. 48 et suiv. ; mais c'est principalement dans l'étude de Marcel Labbé et Violle (*Presse médicale*, 8 avril 1911) qu'on trouvera clairement et complètement exposés les résultats de leurs recherches et les déductions qu'on en peut tirer au point de vue clinique.

CHAPITRE XII

INTOXICATION ALCALINE
ÉPREUVE D'INGESTION DE SELS AMMONIACAUX

Nous avons choisi, pour réaliser cette épreuve, le carbonate d'ammonium. Nos expériences antérieures sur le métabolisme de ce sel chez le chien normal fournissent, en effet, une base de comparaison précise, et renseignent exactement sur les circonstances du métabolisme normal des sels ammoniacaux.

Voici ce que donne l'ingestion de carbonate d'ammonium chez un chien normal, en régime de viande suffisant pour assurer l'équilibre azoté :

I. — *Moyennes des résultats de l'ingestion de carbonate d'ammonium (chien normal)* [1].

	$CO^3(NH^4)^2$ (en NH^3)	N (magnésie) urinaire	$\frac{N\text{ (magnésie)}}{N\text{ total}}$	$\frac{N\text{ ammon. élim. urin.}}{N\text{ ammon ingéré.}}$	RAPPORT azoturique
	—	—	—	—	
Pendant .	0,189	0,83	4,24	68,2	87,6
Pendant .	0,37	0,95	4,30	67,5	96,2
Pendant .	1,71	1,79	8,51	63,80	35,6
Pendant .	2,14	2,48	9,81	83,10	32,5
Avant . .	0	0,70	3,69	»	80,9

Voici les résultats moyens fournis par notre sujet :

II. — *Chien dépancréaté partiellement.*

Pendant .	1,64	1,06	20,26	49,3	42,44
Avant . .	0	0,25	3,36	»	74,80

1. Confer. : H. Labbé : *Thèse*, Paris, 1909, p. 83 et suiv.

*
* *

Cette épreuve d'ingestion de sels ammoniacaux à radical organique nous a donné divers résultats intéressants. Signalons d'abord qu'au point de vue de la nutrition et de l'état général du chien, l'influence a été considérable. La dénutrition, dans cette période de cinq jours, a fait d'énormes progrès. La perte de poids totale n'a pas été moindre de 500 grammes, du 16 au 22 juin, soit une perte quotidienne de 83 gr. 3. Les échanges azotés ont été considérablement réduits. L'azote total est descendu à 5 gr. 28, et le coefficient d'absorption azotée a passé de 83,67 à 64,30 p. 100. En même temps, l'animal avait des selles plus molles, indice d'une diarrhée légère. Il perdait son aspect extérieur et sa force apparente, que; malgré l'amaigrissement, il avait conservés au cours des épreuves précédentes. Il se tenait moins longtemps debout, et s'affaissait volontiers sur son train de derrière. Cependant, notre chien n'avait nulle menace, ni indice extérieur d'état comateux. Il s'était, au résumé, cachectisé à l'extrême, et sa perte de poids (sur son poids de début) n'était pas moindre de 50 p. 100 environ.

La proportion de sel ammoniacal ingérée a été rendue par l'urine, dans une moyenne de 50 p. 100 environ (exactement 49,4 p. 100). C'est une moyenne inférieure à la moyenne du chien normal : 70,6 p. 100. Nous retrouvons aussi l'abaissement du rapport azoturique constaté chez l'animal sain dans le cas de fortes ingestions de sel ammoniacal.

Ainsi, d'une façon générale, la toxicité des sels ammoniacaux s'est exercée sur notre sujet dépancréaté, comme chez le sujet normal, en altérant la nutrition générale ; mais, à l'inverse de ce que nous avons vu pour les acides, le chien dépancréaté a été beaucoup plus sensible et a moins bien résisté à l'intoxication ammoniacale que le chien normal.

Il était intéressant de chercher à suivre par quel processus notre sujet avait cherché à se défendre contre l'intoxication par l'ammoniaque. Nous avons constaté le fait remarquable que notre chien, qui, au cours de toute son observation, n'a présenté qu'une acidose très légère, a éliminé, au cours de la période d'intoxication ammoniacale, des quantités beaucoup plus grandes d'acides cétoniques. Si l'acidité (à la phtaléine) de l'urine du

chien a été abaissée au point que, dans la majeure partie de l'épreuve d'ammoniaque, l'urine s'est montrée alcaline à cet indicateur, en revanche, la réaction de Gehrardt a augmenté et est devenue assez intense pendant la durée de l'ingestion ammoniacale. L'acétone, dont l'élimination a été si faible pendant toute la survie du chien, a également augmenté dans de grandes proportions [1]. Ainsi tout s'est passé comme si le chien dépancréaté avait organisé sa défense contre l'alcali (agent vis-à-vis duquel il s'est montré particulièrement sensible) par une surproduction d'acides cétoniques. C'est exactement le processus inverse de celui par lequel, un mois auparavant, l'animal s'était défendu contre des ingestions massives d'acide chlorhydrique. Les acides aminés, dans notre cas, ne sont pas intervenus comme facteurs acides dans ces processus de neutralisation. Dans les jours où le dosage de l'N aminé a été possible, on n'a observé aucune augmentation dans l'élimination des acides aminés, que l'ensemble des autres périodes d'épreuve avait fait redescendre à un taux beaucoup plus bas qu'il ne l'était dans la période dite des échanges nutritifs purs.

Si pareils faits étaient constants chez l'animal dépancréaté, ces constatations seraient de nature à fournir une base sérieuse à la théorie qui, dans les accidents de « l'acidose » au cours des diabètes, tendrait à voir plutôt une intoxication ammoniacale au second degré qu'une intoxication directe par les molécules acides [2].

1. Dans un mémoire ultérieurement publié, nous donnerons des chiffres de dosages d'acétone et éventuellement d'acides cétoniques.

2. Rien dans la physiologie et la clinique ne s'oppose, au vrai, à cette manière de voir, et l'heureuse action, empiriquement constatée, du bicarbonate de soude dans l'intoxication acidosique, s'accorderait aussi bien avec cette conception qu'avec celle de l'intoxication acide directe.

CHAPITRE XIII

L'ACIDOSE CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

Le chien dépancréaté présente-t-il une élimination normale, ou exaltée, ou ralentie, des substances acides urinaires? Bergell et Blumenthal [1], notamment, ont trouvé, il y a quelques années, des acides aminés dans l'urine du chien dépancréaté. Mais on sait maintenant que l'élimination des acides aminés s'effectue normalement dans l'urine des animaux sains. Il ne saurait donc être question, pour juger l'anomalité des acides aminés, que de quantités absolues et de proportions vis-à-vis de l'azote total, que seuls les dosages précis peuvent donner.

Par acidose proprement dite, on entend surtout : production dans l'organisme et élimination d'acides alcools ou cétoniques, et spécialement la série de ceux qui sont rattachés les uns aux autres par le lien des corps acétoniques. Au sujet de l'excrétion de ces substances par l'animal dépancréaté, les avis sont controversés : les uns, comme Minkowski [2], ont trouvé à la fois de l'acétone, de l'acide diacétique et même de l'acide oxybutyrique. L'acidose, pour ces auteurs, serait donc, au cours de la survie à la lésion pancréatique, plus accentuée que dans l'inanition pure.

Mais Azémar [3] aurait trouvé, chez l'animal dépancréaté, de l'acétonurie seule, sans acide diacétique. Il a fait, de cette élimination isolée d'acétone, une règle. Lépine [4], qui a la plus grande expérience de ces questions, ne considère même pas l'acétonurie comme un phénomène constant.

Par contre, Embden et Lattes [5] ont constaté que le foie isolé

1. *Loc. cit.*, p. 54.
2. *Arch. exp. Path.*, **31**, p. 181.
3. *Trav. phys. du lab. Hedon.* Paris, 1898.
4. *Le Diabète sucré.*
5. *Hofm. Beitr.*, **2**, p. 323.

d'un chien dépancréaté cède au sang beaucoup plus d'acide diacétique que celui d'un animal normal.

Pour Schlesinger[1] l'excrétion acétonique serait moins rare lorsque le chien a des réserves de graisse.

En réalité, cette distinction entre acétonurie et diacéturie semble ne plus reposer sur une base bien solide.

D'après les derniers travaux d'Embden et Folin, la plus grande partie de l'acétone chez l'homme, peut-être toute, serait contenue dans l'urine à l'état d'acide diacétique. Rosenfeld a montré que, vraisemblablement, au-dessus de 0 gr. 015 par jour, l'acétone chez l'homme n'aurait plus une origine normale. En tout cas, l'acétone normale ne dépasserait pas 2 à 3 centigrammes.

L'acétone étant presque entièrement virtuelle, il ne faut donc pas parler d'acétonurie, mais bien plutôt de diacéturie. Les vérifications d'Embden et de Folin ne sauraient, bien entendu, être effectuées que sur l'urine qui vient d'être émise, car déjà l'urine des vingt-quatre heures peut comporter une décomposition de l'acide acétyl-acétique.

Les certitudes vis-à-vis de l'acide o-butyrique ne sont pas plus grandes. D'après M. Lévy, l'acide o-butyrique ne paraît pas exister dans l'urine normale, mais cela n'est qu'une probabilité, à cause de la difficulté de séparation de cet acide.

Chez les animaux on trouve, suivant l'espèce, les plus grandes variations dans l'élimination des corps acétoniques (J. Baërs).

Geelmuyden[2] et J. Baër, chez le chien normal, ont établi l'existence d'une forte acétonurie et d'une acidose après le jeûne. Il en est de même après intoxication phloridzique. Ainsi un chien de 5 à 10 kilogrammes peut éliminer 2 à 4 grammes d'acide o-butyrique ou plus dans l'urine des vingt-quatre heures.

Il semble donc à v. Noorden que le fait, pour le chien et peut-être d'autres carnivores au régime de la viande grasse, de ne pas éliminer d'acide o-butyrique et de ne présenter aucune acidose, résulte vraisemblablement d'une accoutumance.

Dans le diabète pancréatique du chien, Minkowski[3] a établi l'existence régulière d'une acidose. Notre expérimentation per-

1. *Mitth. d. Gesell. für. u. Medic., in Wien.*, 1903, n° 12, p. 18.
2. *Zeit. f. phy. Chem.*, 26, p. 381, 1898.
3. *Arch. exp. path.*

sonnelle montre avec quelle réserve on doit, en des cas d'espèce, tirer des conclusions de l'existence de cette acidose.

D'ailleurs, d'après Lépine, le chien dépancréaté ne meurt jamais dans le coma, et l'acidose ne s'élève jamais chez lui à une grande gravité.

*
* *

Telles sont les données qu'on possède à l'heure actuelle sur les conditions d'apparition de l'acidose chez l'animal normal, et l'existence plus ou moins régulière d'une acidose expérimentale conditionnée par l'ablation totale ou quasi totale du pancréas.

Notre expérience, à cause de sa longueur, de ses épreuves multiples et de ses conditions d'observation rigoureuse, nous apporte quelques précisions sur cette question délicate.

Notre chien dépancréaté a présenté manifestement une acidose. Mais cette acidose a été très légère. Elle est constatée par l'apparition de la réaction de Gerhardt huit à dix jours après l'opération d'ablation de la glande. Ceci ne veut pas dire qu'en réalité son apparition n'a pas été plus précoce.

A la période des échanges nutritifs purs, la diacéturie se maintient toujours légère avec des alternatives d'aggravation et de quasi-disparition. Elle a semblé, au moins une fois, concorder par son aggravation avec une période d'abattement du chien et de tendance au coma (animal couché, ne se tenant plus sur ses pattes et l'œil comateux).

Pendant la période d'intoxication acide minérale, la diacéturie s'est toujours maintenue très faible.

L'ingestion d'acides aminés diminue légèrement encore la diacéturie, ce qui nous a fait dire que, vis-à-vis de notre sujet dépancréaté, le glycocolle avait agi plutôt comme anticétogène.

Quant à l'acétonurie, on peut dire que, chez notre sujet, elle a été sensiblement nulle. Dès le début et au cours des échanges nutritifs purs (avant toute période d'épreuve), l'élimination d'acétone a été extrêmement faible, et n'a pas dépassé en importance l'acétonurie du chien normal témoin à la même époque. Il ne nous a donc pas été donné de constater, chez notre animal, l'existence d'une acétonurie réellement conditionnée par la lésion pancréatique.

Il y a eu plus forte élimination d'acétone au cours de certaines

épreuves d'ingestion. Nous n'avons pas observé de grandes variations avec les acides aminés, les acides gras et les oxyacides. Il y a eu cependant très légère augmentation de l'acétonurie avec l'acide lactique. Au cours de l'épreuve d'acétone, l'acétonurie a augmenté fortement, sans atteindre cependant les quantités massives qu'on eût été en droit d'attendre d'après le résultat des épreuves d'acétone chez l'animal normal réalisées par différents auteurs et que nous avons citées d'autre part.

C'est avec les ingestions d'ammoniaque sous forme de carbonate ammoniacal que l'acétonurie, accompagnant la diacéturie, est devenue la plus intense. Nous sommes en droit de conclure que, dans notre expérience, le carbonate d'ammoniaque s'est montré nettement cétogène, et a conditionné une élimination associée des deux corps acétoniques, qui, dans d'autres circonstances, ce fait paraît bien établi maintenant, n'ont souvent aucun lien de production simultanée.

*
* *

La valeur de la réaction de Gerhardt comme indice d'un état acidosique anormal est-elle réelle et son emploi toujours justifié? On sait que la réaction de Gerhardt décèle la diacéturie. En d'autres termes, la diacéturie est-elle toujours anormale; l'élimination urinaire de cette substance est-elle constamment due à l'existence de troubles fonctionnels graves ou à une altération anatomique, comme par exemple l'ablation ou la destruction du pancréas?

Nous avons déjà signalé les réserves de v. Noorden à ce sujet. Le jeûne, chez un chien normal, amènerait l'apparition d'une diacéturie des plus nettes. La viande, comme régime alimentaire, a été aussi signalée comme pouvant donner lieu à une diacéturie. Mais il ne semble pas qu'on ait suffisamment insisté sur la valeur critique de cette constatation. Nos propres données expérimentales pourront contribuer à combler cette lacune.

Nous avons, en effet, constaté que, chez l'animal témoin bien portant, soumis à un régime de viande maigre exclusif, la réaction de Gerhardt, parfois négative, se montrait le plus souvent positive, avec de courtes intermittences. Cette réaction était très forte, parfois intense. Elle était, en tout cas, souvent plus intense que celle que nous constations chez notre animal dépancréaté.

Elle est devenue extrêmement forte sous l'influence des ingestions de glycocolle.

Cette apparition de la réaction de Gerhardt, due vraisemblablement à l'influence du régime, chez un chien sain, doit tendre à rendre extrêmement réservées toutes conclusions concernant l'acidose et spécialement la diacéturie chez un animal dépancréaté, lorsque cet animal appartient à une espèce carnivore, chez laquelle, par simple ingestion de viande, on peut faire apparaître la dite réaction chez un sujet normal.

CHAPITRE XIV

GLYCURIE, GLUCOSURIE. DIABÈTE CHEZ UN CHIEN PARTIELLEMENT DÉPANCRÉATÉ

Minkowski a étudié le premier, d'une façon précise, l'élimination des produits sucrés dans l'urine du chien après ablation du pancréas. Ses expériences ont surtout visé l'extirpation totale, opération qui ne donne qu'une brève survie.

L'élimination ne commence pas aussitôt après l'opération; l'apparition est inconstante et, suivant les cas, se fait un peu plus tôt ou un peu plus tard; généralement le sucre apparaît dans les premières vingt-quatre heures. On trouve, le premier jour, des traces pouvant aller jusqu'à 1 p. 100 de la quantité d'urines. Le jour suivant, le sucre monte et atteint 4 à 6 p. 100. Il y a généralement un maximum le troisième jour, avec 8 à 10 p. 100. Si l'on maintient l'animal au jeûne, le sucre peut encore persister après le septième jour.

Minkowski a vu, avec une alimentation abondante, se produire chez des chiens de 8 à 10 kilogrammes une élimination journalière de 1 litre à 1 lit. 1/2 d'urine avec 10 à 12 p. 100 de sucre.

Chez les animaux complètement dépancréatés dont il s'agit, l'intensité du diabète peut se conserver égale. Elle dépend essentiellement de l'alimentation donnée à l'animal. Minkowski a trouvé, en effet, qu'il y avait un rapport assez constant entre l'azote éliminé et le sucre (glucose). Ce rapport $\frac{G}{N}$ serait de 2,8 en moyenne.

Mais le rapport $\frac{G}{N}$ change si l'animal diabétique est au jeûne depuis quelques jours, car le sucre, dans ce dernier cas, provient seulement de la dégradation des albumines de l'organisme. Il y

a restriction dans l'élimination totale, car on sait que l'organisme, vivant sur ses réserves, les épargne généralement au mieux.

D'après Minkowski, seule cette forme grave du diabète (avec grosse élimination de sucre et mort rapide) serait caractéristique de l'enlèvement intégral du pancréas. En effet, Thiroloix et Hédon, dans leurs anciennes opérations par dégénérescence de la glande au moyen d'injections, ne constataient que des diabètes beaucoup plus légers et intermittents.

Mais l'opération totale, malgré quelques cas exceptionnels de survie un peu plus longue, ne paraît pas, au point de vue de l'histoire des échanges, l'opération la plus intéressante. Elle permet une survie beaucoup trop brève, dans des conditions qui placent l'animal dans un état anormal et ne permettent nullement l'étude systématique de la nutrition.

Dans les observations de Minkowski, les survies dépassent rarement une semaine, pendant laquelle l'animal, sous le coup de la grave opération qu'on lui a pratiquée, ne saurait être observé dans les conditions de rigueur, d'asepsie et d'alimentation quantitativement réglée, indispensables à l'étude des échanges nutritifs.

Si nous prenons un exemple, au hasard, dans les nombreuses observations de chien dépancréaté de Minkowski, cet exemple va confirmer nos dires[1] :

Opération totale. — Chien de 9 kilogrammes, survie : treize jours. L'alimentation pendant les huit premiers jours est rudimentaire. On essaie de donner à l'animal un peu de viande de cheval (100 à 200 grammes) pendant deux jours, puis un peu de lait, dont le chien vomit la plus grande partie ; aussi se décide-t-on à le mettre au jeûne complet, auquel il reste six jours avant de succomber.

On recherche le sucre dans les urines des huit premiers jours, mais *tout dosage quantitatif est, en réalité, impossible*, car l'urine est complètement souillée par les vomissements.

Pendant les six jours de jeûne, les échanges étudiés sont ceux d'un animal se cachectisant progressivement jusqu'à la mort et vivant sur ses réserves. L'étude de la nutrition normale (avec alimentation régulière) est impossible.

1. Minkowski : *Unters. über diab. mell.* Leipsig, 1893, p. 25.

*
* *

L'étude des échanges nutritifs, et notamment des échanges sucrés, n'est donc possible qu'après l'opération incomplète. D'après v. Mering et Minkowski, l'extirpation incomplète du pancréas ne conduirait pas au diabète. En laissant 1/4 à 1/5 de la glande dans l'abdomen, ces auteurs, en 1893, n'ont pas pu constater de glycosurie, même en faisant ingérer des hydrates de carbone dans la nourriture de l'animal (300 à 1.000 grammes de pain; 100 à 200 grammes de sucre). Cependant ils ont reconnu qu'en laissant seulement 1/12 à 1/15 du pancréas, l'évolution paraît se faire comme s'il n'y avait pas de pancréas. Dans une expérience de Minkowski, on enleva 22 grammes de pancréas (2 centimètres de laissé sur 25, au total) à un chien, le sucre apparut cinq jours après l'opération, et la moyenne de sucre se maintint pendant quinze jours à 35 grammes environ. Le rapport $\frac{G}{N}$ se montra très variable, de 2,07 à 9,55. L'animal resta quarante et un jours en vie, avec une glycosurie constante. Dans le procès-verbal d'autopsie, Minkowski retrouve le fragment de pancréas, uni par du tissu de néoformation aux tissus environnants. Les éléments de la glande sont histologiquement altérés, et on peut penser que, si le morceau de pancréas a exercé son rôle fonctionnel, ce n'est que pendant les premiers jours de la survie, car la nécrose est rapidement survenue. Dans un autre exemple de survie de trente-huit jours, on avait enlevé 31 grammes de pancréas et laissé un morceau de 3 centimètres de long sur une dimension totale de 32 centimètres.

*
* *

Notre expérience paraît montrer que l'opinion de Minkowski serait un peu absolue quant aux résultats de l'extirpation incomplète du pancréas. Ce n'est pas entre 1/11 et 1/12 de fragment pancréatique conservé que le sucre est apparu dans notre cas, avec installation d'une glycosurie permanente, c'est entre 1/6 et 1/7. Thiroloix, qui a opéré notre chien, pense [1], d'ailleurs, que

1. Communication verbale.

la limite d'apparition du sucre se trouve entre les conservations de 1/5 et de 1/6 de la glande.

Notre diabète pancréatique expérimental s'est maintenu constant d'un bout à l'autre de l'expérience, malgré les diverses épreuves auxquelles l'animal a été soumis. D'après l'état du chien au moment de son sacrifice, et l'intégrité de ses divers organes[1], on est en droit de penser qu'il aurait pu encore vivre un mois à six semaines. S'il n'avait pas été intoxiqué, sa survie eût été assurément beaucoup plus longue.

L'apparition du sucre a été constatée dans les urines du troisième jour, au matin, mais elle avait pu précéder cette date.

Dosage des sucres en glucose (Fehling).

Nous donnons ci-dessous (évaluées, par réduction de la liqueur de Fehling, en dextrose : glucose) les quantités de sucre correspondant aux périodes en lesquelles nous avons divisé la survie totale de l'animal :

Moyennes.

	SUCRE (EN GLUCOSE [FEHLING])	
	p. 1.000	par 24 heures
I^re^ période.	57,12	28,62
II^e^ —	59,49	31,95
III^e^ —	48,92	21,72
IV^e^ —	35,74	16,14
V^e^ —	34,75	14,41
VI^e^ —	56,35	27,20
VII^e^ —	44,92	13,34
VIII^e^ —	42,03	8,79

La quantité de substances sucrées par litre d'urine est restée relativement constante et élevée pour un diabète chronique. C'est une autre façon de constater que l'animal n'a jamais présenté de polyurie.

Les quantités de sucre éliminées dans la période des échanges nutritifs purs (II^e^ période) se rapprochent beaucoup de celles qui ont été obtenues dans l'expérience type de Minkowski, que nous résumons plus haut.

1. Confér. procès-verbal de l'autopsie, p. 19.

Sous l'influence des ingestions d'acide, le sucre a largement diminué. Cette diminution est d'environ 32 p. 100 de sa valeur moyenne (éch. nutrit. purs), dans les vingt-quatre heures. L'effet est également net sous l'influence des acides aminés, des oxyacides et de l'acétone. C'est là, dans notre cas particulier, un effet naturel de la dénutrition générale causée par ces intoxications successives, et qui montre bien qu'avant tout notre animal a suivi la règle générale et que la quantité de sucre éliminée a été conditionnée par l'alimentation[1].

Du reste, l'effet du jeûne pratiqué le 15 mai est frappant. En

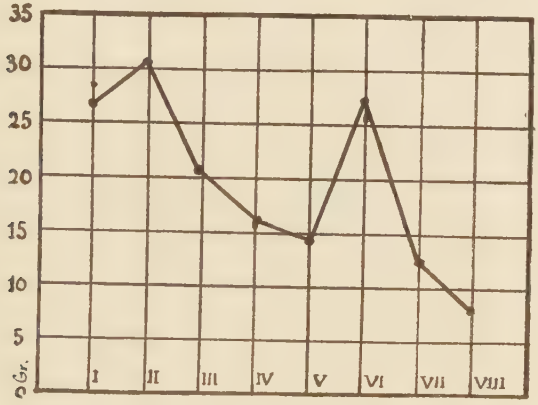

Fig. 5. — Élimination du glucose (Fehling).

vingt-quatre heures d'inanition, le sucre, de 17 gr. 25 par vingt-quatre heures tombe à 1 gr. 50, soit 0 gr. 25 environ par kil.[2], pour se relever le lendemain, avec la réalimentation à la nourriture habituelle, à 30 gr. 30. La moyenne d'élimination du glucose pour ces trois jours à alimentation réduite (un jour de jeûne) s'élève donc à 16 gr. 35, soit, sur la moyenne générale d'excrétion sucrée dans cette période, une diminution de 5 gr. 37 par vingt-quatre heures.

Il ne nous a pas été donné de vérifier si, comme le dit

1. Consulter à ce sujet : Pflüger, *Pflüg. Arch.*, **103**, 1, 1904; *Pflüg. Arch.*, **96**, 366, 1903; *Pfl. Arch.*, **108**, 115, 1905 et Lüthje : *Pfl. Arch.*, **106**, 160, 1904, ainsi qu'une quantité considérable d'autres mémoires sur le même sujet.

2. Chiffre analogue à ceux qu'indique Lépine pour le chien complètement dépancréaté à jeun. Confér. : *Diab. sucré*, p. 350.

Lépine, avec la cachexie progressive de l'animal dépancréaté, sa glycosurie diminue au fur et à mesure et disparaît quelque temps avant la mort.

Mais nous avons observé un point très remarquable lors de la dernière période d'intoxication par l'ammoniaque. Le sucre a diminué, en même temps que cette intoxication, dans des proportions considérables. Nous recherchons plus loin s'il n'existe pas un rapport entre les quantités de sucre et les quantités d'ammoniaque éliminées.

$$\textit{Rapport}\ \frac{G}{N}\left(\frac{\text{Dextrose (glucose)}}{\text{Azote total}}\right).$$

Minkowski a, le premier, indiqué que la valeur de ce rapport était, dans la moyenne, assez constante. Il a indiqué une valeur de 2,8 lorsque l'animal est régulièrement alimenté. Mais, d'après lui, dans l'ablation incomplète du pancréas, le rapport devient très inconstant et peut s'élever ou descendre considérablement. Voici les résultats moyens que nous avons obtenus, subdivisés par périodes :

	$\frac{G\ (Fehling)}{N}$
I^re^ période	»
II^e^ —	2,81
III^e^ —	2,01
IV^e^ —	1,94
V^e^ —	1,88
VI^e^ —	3,88
VII^e^ —	1,81
VIII^e^ —	1,66

La deuxième période (des échanges nutritifs purs) correspond aux conditions d'observation de Minkowski. Elle donne rigoureusement la même moyenne que lui. C'est une preuve de plus, s'il en était besoin, que le sucre, dans ces conditions, les réserves de glycogène épuisées, est formé à partir de la matière protéique. Cette constatation nous paraît avoir une valeur particulière, empruntée aux circonstances rigoureuses et à la longueur de l'observation analytique.

Dans les autres périodes, nous constatons un abaissement notable du rapport $\frac{G}{N}$. La dénutrition, causée par les diverses

intoxications auxquelles on a soumis l'animal, paraît insuffisante à expliquer cet abaissement. La diminution de l'azote total, résultat de l'intoxication, a été, en effet, très nette aussi, et la proportion entre les éléments du rapport n'aurait pas dû nécessairement se modifier. Tout s'est passé, en réalité, comme si les diverses substances administrées à l'animal jouissaient d'un pouvoir antiglycogénique remarquable. Toutes ces substances sont unies par un lien chimique commun. Elles ont un caractère acide, ou

Fig. 6. — Rapport $\frac{G}{N}$ (glucose Fehling).

elles sont des dérivés proches de corps acides (comme l'acétone). Une d'entre elles, cependant, présente un caractère tout opposé : c'est le carbonate d'ammoniaque. Or c'est cette substance qui a amené le plus fort abaissement du rapport $\frac{G}{N}$. Ce rapport, dans la période d'intoxication ammoniacale, s'est abaissé de 2,81 à 1,66, soit près de 50 p. 100 de diminution. Cette anomalie ne semble pas inexplicable. En effet, l'action des acides a directement amené un relèvement notable, parfois considérable, de l'excrétion ammoniacale.

Les alcalis, sous forme de carbonate d'ammonium, ont amené une excrétion d'ammoniaque encore plus élevée. Tout se passe

donc dans notre expérience, en dernière analyse, comme si l'ammoniaque était la véritable substance antiglycogénique.

$$\textit{Rapport}\ \frac{NH^3\ (\text{magnésie})}{G\ (\text{Fehling})}.$$

La considération des valeurs moyennes de ce rapport aux différentes périodes de notre expérience permet d'apprécier jusqu'à

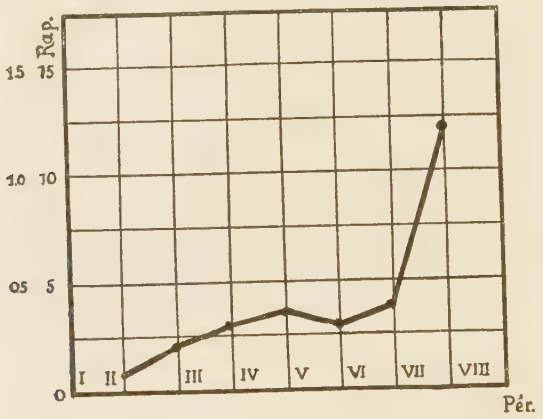

Fig. 7. — Rapport $\frac{NH^3}{G}$ (glucose Fehling).

quel point notre hypothèse de l'action de l'ammoniaque sur l'élimination sucrée paraît justifiée :

Moyennes.

	RAPPORT $\frac{NH^3}{G}$
	—
Ire période	»
IIe —	0,94
IIIe —	2,25
IVe —	3,09
Ve —	3,67
VIe —	3,05
VIIe —	3,83
VIIIe —	12,07

Ainsi, entre la période des échanges nutritifs purs et celle de l'ingestion d'ammoniaque, pour une alimentation protéique

toujours la même, le rapport $\frac{NH^3}{G}$ a augmenté de 12 fois environ sa valeur primitive, et chacun des éléments du rapport a varié en sens contraire. L'azote ammoniacal a passé de 0 gr. 06 à 0 gr. 27, c'est-à-dire qu'il a augmenté de 4 fois sa valeur primitive; le sucre, au contraire, a passé de 28 gr. 09 à 8 gr. 79, c'est-à-dire qu'il a diminué des trois quarts environ de sa valeur primitive [1].

Nature des substances sucrées excrétées par le chien partiellement dépancréaté.

Tous les calculs précédents ont été basés sur la mesure conventionnelle du sucre exprimé en dextrose glucose (par réduction de la liqueur de Fehling). Si l'élimination sucrée urinaire se composait exclusivement de glucose, on devrait, en dosant les sucres, simultanément par la liqueur cupro-potassique et par le pouvoir rotatoire urinaire, et exprimant le résultat en glucose, obtenir le même résultat. Il faudrait également, pour arriver à cette coïncidence de chiffres, supposer que l'urine ne contient aucune substance active sur la lumière polarisée, autre que les sucres. Or, il n'en est jamais ainsi, dans la réalité. Mais, en fait, dans l'urine normale, l'erreur provenant de ces diverses causes est souvent négligeable. Il est des cas de glucosurie (avec élimination minime de substances actives autres que les sucres) où les chiffres trouvés par les deux procédés concordent à peu de choses près. Si, au contraire, il existe des sucres réducteurs ayant des pouvoirs rotatoires différents ou inverses, les chiffres fournis par la liqueur de Fehling ou par la polarisation sont très différents. Ce résultat, lorsqu'on l'enregistre, autorise, à lui seul, à conclure à l'élimination d'un mélange plus ou moins complexe de sucres réducteurs. Il faut tenir compte, bien entendu, de la cause d'erreur que nous avons mentionnée : une acidose réelle se traduit aussi par l'élimination de substances lévogyres dans l'urine.

Pour apprécier, dans notre cas de diabète expérimental, si la glucosurie pure ou l'émission d'un mélange de sucres, était la

1. Ce fait, en tout état de cause et tout en lui laissant strictement sa valeur d'espèce, paraît pouvoir être rapproché du fait constamment observé dans le diabète grave humain: la diminution de sucre corrélative à l'apparition de l'acidose et à l'augmentation considérable de l'ammoniaque urinaire.

règle, nous avons dosé par les deux procédés les éliminations de notre animal d'expérience du premier jour jusqu'au dernier.

Dosage des sucres en glucose (polarimètre).

Dans le but d'avoir des éclaircissements sur la nature des substances sucrées éliminées par notre animal dépancréaté, nous avons dosé par la méthode de la déviation polarimétrique, en exprimant les résultats en glucose, les éliminations sucrées de notre animal. Nous donnons, ci-dessous, les résultats moyens que nous avons obtenus :

I. — *Sucres (calculés en dextrose (glucose) par polaris. rotat.)*

	GLUCOSE pour 24 heures
	gr.
Ire période	26,85
IIe —	24,99
IIIe —	14,94
IVe —	15,34
Ve —	12,94
VIe —	17,78
VIIe —	11,07
VIIIe —	6,44

II. — *Différentes moyennes des sucres calculés en glucose (Fehling) et glucose (polarimètre).*

	POUR 24 HEURES	EN P. 100 DU SUCRE TOTAL Glucose (Fehl.)
	gr.	gr.
Ire période	1,77	6,18
IIe —	6,94	21,73
IIIe —	6,78	31,21
IVe —	0,80	4,95
Ve —	1,47	10,20
VIe —	9,42	34,63
VIIe —	2,27	17,01
VIIIe —	2,35	26,73

L'animal n'a donc jamais éliminé du glucose pur. Mais il est certaines périodes où la proportion de sucres étrangers au glucose dans le mélange a été bien plus élevée. Dans la période des échanges nutritifs purs, qui représente une moyenne à

laquelle nous pouvons comparer les résultats obtenus par les différentes ingestions, la différence entre les dosages de sucre par les deux méthodes est de 21,73 p. 100, environ le 1/5 exprimé en dextrose. Cette différence augmente considérablement à la période d'ingestion acide. Les sucres tendent à changer de nature chimique. Les acides aminés ont, au contraire, abaissé notablement l'écart. Sous l'influence de l'acide lactique, l'écart s'est à nouveau considérablement accentué. Il a atteint 35 p. 100 du total. Il en est de même à la période d'ingestion ammoniacale, tandis que l'acétone avait tendu à abaisser cette différence. Notons aussi que l'acidose, légère et constante chez notre animal, s'est aggravée en certaines périodes, qui, pour certaines d'entre elles, ont correspondu avec un abaissement proportionnellement plus élevé du pouvoir rotatoire. Or, en se reportant aux indications que nous avons données plus haut, les substances facteurs d'acidose jouissent généralement d'un pouvoir rotatoire assez élevé, et inverse de celui du dextrose [1].

* * *

Dans l'élimination sucrée, totale, au résumé, nous sommes en droit de conclure que notre animal a éliminé une proportion souvent assez élevée de sucres autres que le glucose. Quelle est la nature de ce sucre? Nous ne saurions donner, à ce sujet, que des probabilités, car le temps matériel nous a manqué pour chercher à isoler et à caractériser les substances sucrées.

Notre chien a-t-il présenté la maltosurie étudiée par Lépine [2]? Le pouvoir dextrogyre du maltose étant considérable, et son pouvoir réducteur moindre que celui du glucose, on doit soupçonner l'existence de maltose dans une urine lorsque le polarimètre indique un chiffre très supérieur à celui de la liqueur de Fehling. On verra, dans le tableau général des éliminations journalières (pièces justificatives), que le fait s'est produit une ou deux fois dans notre cas. En réalité, le fait inverse s'est bien plus souvent produit, comme le montrent les moyennes précédentes. Lépine, qui a bien étudié la maltosurie et l'aurait

1. Le pouvoir rotatoire de l'acide o-butyrique est variable, suivant les auteurs. D'après Külz : $\alpha_D = -23°4$ (solution 1 — 5,5 °/₀). D'après Magnus-Lévy : $\alpha_D = -24°,12$, en solution de concentration inférieure à 12 p. 100.

2. *Le diabète sucré*, p. 353.

depuis longtemps constatée chez des chiens dépancréatés, conclut à l'existence d'autres sucres urinaires, à côté du maltose et du glucose.

Dans notre cas, on serait plutôt porté à penser qu'à côté de la glucosurie, il y a eu de la lévulosurie, exaltée par certaines ingestions, diminuée par d'autres. Il n'est pas impossible non plus qu'il y ait eu élimination d'acide glycuronique, à pouvoir lévogyre dont la présence, en cas analogue, a été vue par Sandmayer[1].

1. *Klin. Ergahr. u. Diab.*, von E. Knecht, p. 439.

CONCLUSIONS

1° Un chien partiellement dépancréaté (ablation des 6/7 du pancréas), alimenté régulièrement à la viande, a vécu plusieurs mois. Il a perdu lentement du poids. Cette perte, au total, a atteint près de 50 p. 100 du poids primitif avant opération ; elle a été irrégulière. L'équilibre azoté et l'équilibre de poids ont été obtenus pendant quelque temps ;

2° L'étude du métabolisme azoté chez un chien partiellement dépancréaté a permis diverses constatations relatives aux échanges nutritifs et à certaines fonctions de défense de l'organisme.

L'absorption azotée intestinale est moins élevée chez un chien partiellement dépancréaté que chez un chien normal de même poids et soumis à un régime azoté qualitativement et quantitativement identique ;

3° L'élimination de l'urée n'a pas été modifiée dans notre cas par la lésion du pancréas. La proportion d'urée éliminée quotidiennement par notre chien partiellement dépancréaté a été variable sous l'influence de divers facteurs acides ou alcalins. D'une façon générale, l'animal a paru moins résistant à l'intoxication acide qu'un chien normal ;

4° La neutralisation des acides par surproduction ammoniacale a lieu chez l'animal normal. Vis-à-vis des acides minéraux, cette fonction neutralisatrice agit par saturation chimique, comme *in vitro*. Les proportions d'ammoniaque unies à l'acide et éliminées par l'urine sont dans un rapport moléculaire avec l'acide ingéré.

Chez notre animal partiellement dépancréaté, nous avons mis en évidence même processus neutralisant que chez le chien normal. La lésion pancréatique massive n'a ni supprimé ni troublé ce mécanisme;

5° Le processus de désamination, qui paraît dépendre du foie chez l'animal normal, a été fortement troublé chez notre chien partiellement dépancréaté, à la période des échanges nutritifs purs. Notre sujet a éliminé une proportion d'azote aminé cinq à six fois plus élevée que ne le fait un chien normal de même poids, dans des conditions d'alimentation identiques;

6° L'animal partiellement dépancréaté a présenté un certain trouble des échanges intermédiaires. Ce trouble a abouti à la production et à l'élimination de substances acides rentrant dans la catégorie des « corps acétoniques », capables de révéler leur existence dans l'urine par production de la réaction de Gerhardt. L'élimination de petites quantités d'acide acétyl-acétique a été constante dans notre expérience. Elle révélait l'état d'acidose très modéré de l'animal. Nos ingestions provoquées d'acétone, pas plus que celles d'acides gras ou d'oxyacides (acide butyrique, acide lactique), n'ont amené de modifications bien sensibles à ce sujet. Seule, l'intoxication ammoniacale a amené, avec une dénutrition très accélérée, une recrudescence nette de l'acidose et de l'acétonurie, l'état d'acidose légère, état qui ne s'est manifesté qu'à deux reprises, par des esquisses d'état comateux, fruste, insuffisant à amener la mort. L'acétonurie a été des plus modérées, souvent minime, et comparable à celle d'un sujet normal;

7° Le chien partiellement dépancréaté a été atteint d'un dia-

bète « pancréatique » expérimental, qui est resté permanent. La quantité de sucre éliminée quotidiennement a été en rapport avec la quantité de protéines amenée par l'alimentation; elle a diminué sous l'influence du jeûne. Notre animal n'a présenté ni polyphagie, ni polydipsie, ni polyurie;

8° L'aspect macroscopique et l'analyse chimique des fèces ont révélé un défaut considérable d'absorption des matières grasses. La « formule d'élimination » desdites matières grasses ne s'est pas différenciée notablement de la formule normale.

L'équilibre azoté, atteint et conservé quelques jours, la persistance du dédoublement des matières grasses, autorisent à penser que le défaut ou la diminution de sécrétion pancréatique ont été compensés par des suppléances fonctionnelles. L'intégrité relative du foie à l'autopsie ne va pas à l'encontre de cette hypothèse.

Le trouble des échanges aminés, constaté chez notre animal dépancréaté concorde, dans une certaine mesure, avec l'opinion des auteurs qui, dans l'acidose, tendent à voir une intoxication par les produits acides azotés de la protéolyse, plutôt qu'une intoxication par les acides gras, oxyacides ou corps acétoniques.

Notre animal diabétique a présenté deux sortes d'acidose : l'acidose des corps acétoniques (diacéturie); l'acidose aminée, beaucoup plus élevée qu'à l'état normal.

Dans la résistance de l'animal à cette double intoxication, tout s'est passé comme si l'organisme se défendait par la neutralisation des acides, au moyen d'une surproduction ammoniacale.

Mais la capacité de neutralisation acide s'étant montrée expérimentalement égale chez un animal dépancréaté et chez un animal sain, alors que la dénutrition du premier continuait ou s'aggravait, le jeu de cette fonction antagoniste de neutralisation paraît avoir diminué la gravité de l'intoxication sans la supprimer.

L'intérêt pathologique et clinique qui s'attache à la recherche méthodique des rapports existant entre les altérations du pancréas, les diabètes graves, la production de l'acidose et du

coma justifie l'étude expérimentale que nous avons entreprise sur un chien partiellement dépancréaté.

Mais, si entouré d'épreuves et de recherches minutieuses soit-il, les conclusions qui s'attachent à une expérience ne sauraient être que particulières et provisoires. Aussi, n'entendons-nous pas généraliser ces conclusions qui s'appliquent à un cas de diabète expérimental chez un chien après ablation des 6/7 du pancréas.

Vu par le président de la thèse :

L. LANDOUZY.

Vu :

Le Doyen : L. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 7789.

PIÈCES JUSTIFICATIVES

Chien n° I. Dépan

DATE	POIDS	ALIMENTATION RÉELLEMENT CONSOMMÉE	INGESTION (substances offertes à l'animal)	VOLUME DE L'URINE	ACIDITÉ EN AC. SULFURIQUE		SUCRE FEHLING		SUCRE POLARIMÈTRE		AZOTE TOTAL	
					p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.
Avant opération.	7k	....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
24 mars 1911.	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
27 —	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
1er avril 1911.	6k,700	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
4 —	.....	400g v. maigre..	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
5 —	.....	—	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
6 —	.....	—	.....	.....	.....	....	+	+	+	+	.....	.....
7 —	.....	—	.....	.....	.....	.....	+	+	+	+	.....	.....
8 —	.....	—	.....	500cc	.....	.....	61,40	30,70	44,60	22,30	.....	.....
9 —	6k	—	.....	500	1,61	0,80	53,08	26,54	62,80	31,40	.....	.....
10 —	6 150	400g v., 350g eau.	.....	160	2,25	0,36	.....	.....	.....	.....	.....	.....
11 —	6 250	—	.....	500	0,83	0,41	89,20	44,60	79,90	39,65	.....	.....
12 —	6 250	—	.....	600	0,78	0,46	65,23	39,14	61,63	36,97	.....	.....
13 —	6 250	250g v., 500g eau.	.....	750	1,12	0,84	57,55	43.16	51,89	38,92	.....	.....
14 —	6 300	340 v., 500 eau.	.....	560	1,02	0,57	50,40	28,22	40,78	22,84	.....	.....
15 —	6 250	350 v., 500 eau.	.....	600	1,22	0,73	49,10	29,46	39,88	23,93	.....	.....
16 —	6 050	250 v., 500 eau.	.....	350	1,12	0,39	56,80	19,88	52,56	18,39	.....	.....
17 —	6	—	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
26 —	5 800	350g v., 500g eau.	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
27 —	5 800	—	.....	600	.....	.....	55,85	33,51	49.85	29,91	.....	.....
28 —	.....	.....	.....	.....	1,27	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
29 —	5 750	350g v., 500g eau.	.....	475	1,51	0,71	50,34	26,76	50,98	24,21	.....	.....
30 —	5 700	.....	.....	675	1,22	0,82	50.98	34,42	47,61	32,13	17,64	11,90
1er mai 1911.	5 700	350g v., 500g eau.	.....	425	1,37	0,58	58,62	24,91	49,05	20,84	17,36	7,37
2 —	5 700	—	.....	350	3,76	1,31	traces	traces	1,00	0,72	32,65	11,42
3 —	.....	—	.....	375	0,49	0,18	66,90	25,08	54,38	20,39	25,23	9,46
4 —	5 650	—	.....	525	1,62	0,85	64,96	34,16	58,28	30,64	22,05	11,57
5 —	5 650	—	10cc HCl dans 50cc eau.	425	1,51	0,49	71,36	30,32	50,67	21,53	21,73	9,23
6 —	5 650	—	—	540	1,42	0,76	51,96	28,05	51,08	27,58	20,61	11,12
7 —	.....	320g v., 500g eau.	—	390	1,76	0,68	64,48	25,14	53,02	20,67	22,05	8,59
8 —	5 500	350 v., 420 eau.	—	430	1,71	0,73	46,34	19,80	47,17	20,25	19,60	8,42
9 —	.....	350 v., 200 eau.	20cc HCl 70cc eau.	305	1,71	0,52	51,22	15,61	55,54	16,92	19,10	5,82
10 —	.....	340 v., 340 eau.	—	465	1,47	0,68	51,22	26,18	52,53	26,85	24,95	11,60
11 —	.....	350 v., 350 eau.	—	425	1,47	0,62	48,65	20,67	43,40	18,44	24,78	10,53
12 —	.....	350 v., 400 eau.	—	400	1,86	0,74	57,25	22,88	58,45	23,37	19,41	7,96
13 —	5 250	.....	—	.....	1,27	.....	59,25	.....	59,02	.....	21,07	.....

créaté partiellement.

AZOTE URÉIQUE		NH^3 (formol)		NH^3 (magnésie)		NH^3 (aminés)		RAPPORT AZOTURIQUE	N(formol)		N(magnés.)		N(aminés)		OBSERVATIONS
p. 1000	p. 24 h.	p. 1000	p. 24 h.	p. 1000	p. 24 h.	p. 1000	p. 24 h.		p. 1000	p. 24 h.	p. 1000	p. 24 h.	p. 1000	p. 24 h.	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Opération. Ablation des 6/7e du pancréas.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Apparition du glucose.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Mise en cage de lave.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Badigeon de la plaie à la teinture d'iode fraîche. Gehrardt léger. Lieben léger.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Alimentation.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Réduction légère du Fehling.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Réaction légère de Gehrardt.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Réaction légère de Lieben.
...	.....	1,80	0,90	.....	.....	.....	.....	.....	1,48	0,74	.....	.....	.....	0,30	Gehrardt assez fort.
.....	.....	2,80	0,45	1,70	0,27	1,10	0,18	.....	2,30	0,37	1,40	0,22	0,90	0,15	On règle la quantité d'eau offerte à l'animal à 500cc.
.....	.....	0,61	0,31	0,16	0,05	0,51	0,26	.....	0,50	0,25	0,08	0,04	0,42	0,21	Gehrardt nul.
.....	....	1,05	0,63	0,54	0,33	0,51	0,30	.....	0,86	0,52	0,44	0,27	0,29	0,25	Lugol et Lieben très faibles.
.....	.....	1,00	0,75	0,52	0,39	0,48	0,36	.....	0,82	0,62	0,49	0,32	0,39	0,30	Gehr. assez faible.
.....	.....	1,10	0,62	0,70	0,39	0,40	0,23	....	0,90	0,51	0,58	0,32	0,32	0,19	Gehrardt un peu plus fort.
.....	.....	1,22	0,73	0,62	0,38	0,60	0,35	.....	1,00	0,60	0,51	0,31	0,49	0,29	.....
....	.....	1,73	0,60	0,91	0,32	0,82	0,28	....	1,42	0,49	0,75	0,26	0,46	0,23	Gehrardt un peu plus fort.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	—
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Gehrardt faible.
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Gehrardt nul.
.....	.....	1,83	1,09	0 21	0,12	0,62	0,97	.....	1,51	0,90	0,17	0,10	1,34	0,80	—
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	—
.....	.....	1,54	0,73	0,49	0,23	1,05	0,50	.....	1,27	0,60	0,40	0,19	0,87	0,41	Gehrardt très faible.
.....	.....	1,95	1,31	0,80	0,54	1,15	0,47	.....	1,60	1,08	0,66	0,44	0,94	0,64	Gehrardt net
16,00	6,80	1,25	0,53	0,50	0,21	0,75	0,32	92,1	1,03	0,44	0,41	0,16	0,62	0,27	Gehr. très net, l'animal est très abattu et ne se lève plus.
21,35	7,47	3,02	1,05	1,61	0,56	2,41	0,49	65,3	2,48	0,86	1,32	0,46	1,06	0,40	Gehr. très intense, l'animal a un aspect comateux.
16,52	6,19	1,92	0,62	0,78	0,29	1,14	0,33	65,4	1,58	0,51	0,64	0,24	0,84	0,27	.....
.....	.....	1,58	0,83	1,00	0,52	0,58	0,31	.....	1,30	0,68	0,82	0,43	0,48	0,25	Gehrardt très net.
.....	.....	2,06	0,87	0,73	0,31	1,33	0,56	.....	1,69	0,72	0,60	0,25	0,99	0,47	Gehrardt faible.
.....	.....	2,00	1,08	0,85	0,46	1,15	0,62	.....	1,65	0,89	0,70	0,38	0,95	0,51	Gerhrardt plus fort.
18,41	7,17	2 63	1,00	1,60	0,63	1,00	0,37	83,40	2.16	0,82	1,32	0,52	1,84	0,30	—
16,45	6,97	2.23	0,96	1.02	0,44	1,22	0.52	83,90	1,83	0,79	0,84	0,36	0,99	0,43	Gehrardt net.
16,02	4,89	1,90	0,58	0,42	0,13	1,38	0,45	84,00	1,56	0,48	0,34	0,11	1,22	0,37	Gehrardt faible.
22,80	10,50	2,90	1,34	1,70	0.80	1,20	0,54	90,50	2,39	1,10	1,40	0,66	0.90	0,44	—
11,20	4,76	1,90	0,80	0,79	0,33	1,11	0,47	45,20	1,56	0,66	0,65	0,27	0,91	0,39	Gehrardt assez net.
13,16	5,26	2.20	0,85	0,73	0,29	1,47	0,56	67,90	2,39	0,70	0,60	0,24	1,79	0,46	Gehr. peu net.
7,42	.....	2,31	.....	.....	.....	.....	.....	35,20	1,90	.....	.....	.....	.....	.....	Urine incomplètement recueillie (Gehr. très faible.

Chien n° II

DATES	ALIMENTATION RÉELLEMENT CONSOMMÉE (eau à volonté)	INGESTION (substances offertes à l'animal)	VOLUME DE L'URINE	ACIDITÉ EN ACIDE SULFURIQUE		AZOTE TOTAL		AZOTE URÉIQUE		NH^3 (formol)	
				p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.
27 avril 1911.	400g v.		740cc	0,93	0,68	.....	.....	.....	.....	1,39	1,03
28 —	350 v.		290	2,35	0,68	.....	.....	.....	.....	2,50	0,72
29 —	350 v.		445	1,22	0,54	.....	.....	.....	.....	1,51	0,67
30 —	350 v.		425	2,54	1,07	.....	.....	.....	.....	3,18	1,35
1er mai 1911.	350 v.		170	0,78	0,13	.....	.....	.....	.....	1,22	0,20
2 —	350 v.		435	1,42	0,61	.....	.....	.....	.....	1,70	0,73
3 —	350 v.		125	2,25	0,28	.....	.....	.....	.....	3,20	0,40
4 —	350 v.		175	2,94	0,51	45,08	7,89	.....	.....	2,76	0,48
5 —	350 v.		235	3,33	0,78	.....	.....	.....	.....	3,28	0,77
6 —	350 v.		120	2,94	0,35	.....	.....	.....	.....	3,89	0,46
7 —	350 v.		172	2,84	0,48	.....	.....	.....	.....	3,96	0,67
8 —	350 v.		515	1,86	0,95	.....	.....	.....	.....	2,26	1,03
9 —	350 v.		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
10 —	350 v.		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
11 —	350 v.		600	1,71	1,02	.....	.....	.....	.....	2,08	1,24
12 —	350 v.	5g urée	122	1,07	0,13	.....	.....	.....	.....	2,72	0,32
13 —	.....	5 urée	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
14 —	350 v.		320	1,71	0,54	.....	.....	.....	.....	2,38	0,76
15 —	350 v.	5 urée	250	0,39	0,09	.....	.....	.....	.....	3,32	0,83
16 —	350 v.	5 urée	655	0,29	0,18	.....	.....	.....	.....	2,72	1,78
17 —	350 v.	5 urée	380	1,07	0,40	.....	.....	.....	.....	4,38	1,66
18 —	350 v.	5 urée	345	0,29	0,10	.....	.....	.....	.....	3,79	1,31
19 —	350 v.	5 urée	260	0,63	0,16	.....	.....	.....	.....	3,42	0,89
20 —	350 v.	5 urée	140	0,98	0,13	.....	.....	.....	.....	3,06	0,43
21 —	350 v.		305	.....	.....	.....	.....	.....	.....	5,34	1,63
22 —	350 v.	2 de glycocolle	214	0,19	0,04	.....	.....	.....	.....	3,63	0,77
23 —	350 v.	2 de glycocolle	160	2,00	0,32	.....	.....	.....	.....	4,50	0,72
24 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
25 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
26 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
27 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
28 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
29 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
30 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
1er juin 1911.	350 v.		530	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
2 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
3 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
4 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
5 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
6 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
7 —	350 v.		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
8 —	350 v.	2 glycocolle	290	1,76	0,51	.....	.....	.....	.....	3,26	0,94
9 —	500 eau	2 glycocolle	190	1,71	0,32	.....	.....	.....	.....	3,07	0,58
10 —	.....	4 glycocolle	385	1,47	0,56	41,72	16,06	36,79	14,16	2,58	0,99
11 —	.....	2 glycocolle	185	0,98	0,18	39,76	7,35	.....	.....	2,74	0,51
12 —	.....	4 glycocolle	405	1,07	0,43	44,87	18,17	.....	.....	3,66	1,48
13 —	.....		252	2,94	0,74	.....	.....	.....	.....	3,80	0,95
14 —	.....	10 acide lactique	188	1,81	0,34	49,91	9,38	43,82	8,23	3,48	0,65
15 —	.....	20 acide lactique	330	1,91	0,63	28,84	9,51	16,34	5,39	3,04	0,99
16 —	.....		257	3,33	0,85	.....	.....	.....	.....	3,97	1,02
17 —	.....		210	1,56	0,32	43,61	9,15	40,21	8,44	2,60	0,54
18 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
19 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
20 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
21 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
22 —	.....		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

(**Témoin**).

NH^3 (magnésie)		NH^3 (aminés)		RAPPORT AZOTURIQUE	N (formol)		N (magnésie)		N (aminés)		OBSERVATIONS
p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.		p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.	p. 1 000	p. 24 h.	
.....	.....	.....	.....	.....	1,14	0,85	.....	.....	.....	.....	L'animal a toujours consommé intégralement l'alimentation offerte, et les substances diverses à ingérer.
2,06	0,60	0,44	0,12	.....	2,06	0,59	1,69	0,49	0,37	0,10	
1,32	0,59	0,19	0,08	.....	1,24	0,55	1,09	0,48	0,15	0,07	
2,98	1,27	0,20	0,08	.....	2,62	1,11	2,45	1,04	0,17	0,07	
1,00	0,17	0,22	0,03	.....	1,00	0,16	0,82	0,14	0,18	0,02	
1,44	0,65	0,26	0,08	.....	1,40	0,60	1,18	0,53	0,22	0,07	
2,48	0,31	0,72	0,09	.....	2,63	0,33	2,04	0,25	0,59	0,08	
2,34	0,41	0,42	0,07	.....	2,27	0,39	1,92	0,34	0,35	0,05	
3,02	0,71	0,26	0,06	.....	2,70	0,63	2,48	0,58	0,22	0,05	
2,83	0,34	1,06	0,12	.....	3,20	0,38	2,33	0,28	0,87	0,10	
3,49	0,60	0,47	0,07	.....	3,26	0,55	2,87	0,49	0,39	0,06	
1,86	0,96	0,40	0,07	.....	1,86	0,85	1,53	0,79	0,33	0,06	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	1,71	1,02	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	2,24	0,26	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	1,96	0,62	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	2,73	0,68	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	2,24	1,46	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	3,60	1,37	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	3,12	1,08	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	2,81	0,73	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	2,52	0,35	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	4,39	1,34	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	2,99	0,63	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	3,70	0,59	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
2,48	0,72	0,78	0,22	.....	2,68	0,77	2,04	0,59	0,64	0,18	
2,06	0,39	1,01	0,19	.....	2,53	0,48	1,69	0,32	0,84	0,16	
2,02	0,78	0,56	0,21	88,1	2,12	0,81	1,66	0,64	0,46	0,17	
2,21	0,40	0,53	0,11	.....	2,25	0,42	1,82	0,33	1,83	0,09	
3,32	1,34	0,34	0,14	.....	3,01	1,22	2,73	1,10	0,28	0,12	
2,56	0,65	1,24	0,30	.....	3,13	0,78	2,10	0,53	1,03	0,25	
2,07	0,39	1,41	0,26	87,7	2,86	0,53	1,70	0,32	1,16	0,21	
2,68	0,88	0,36	0,11	56,6	2,50	0,81	2,20	0,72	0,30	0,09	
3,32	0,85	0,65	0,17	.....	3,27	0,84	2,73	0,70	0,54	0,06	
2,00	0,42	0,60	0,12	92,1	2,14	0,44	1,65	0,34	0,49	0,10	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	